

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE
LA SALUD



TESIS DOCTORAL

**DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE PARATHORMONA
INTRAOPERATORIA Y CALCEMIA POSTIROIDECTOMÍA, COMO
PREDICTORES DE RIESGO DE HIPOCALCEMIA.**

Realizada por: GONZALO GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ

Dirigida por: PROFESOR DANIEL CASANOVA RITUERTO/ Dr.
PEDRO MUÑOZ CACHO

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria

Santander 2020

«A mi hijo Leo, por sus noches de ingreso hospitalario innecesarias que me motivaron para realizar este trabajo y mejorar la estancia y la calidad asistencial a nuestros pacientes.»

Índice general

1	INTRODUCCIÓN	9
1.1	Los comienzos	9
1.2	Cuatro pequeñas glándulas.	13
1.3	Estado del arte.	16
1.4	La hormona en cuestión y su medición	26
1.5	La hipocalcemia	29
2	HIPÓTESIS	33
3	OBJETIVOS	35
4	MATERIAL Y MÉTODOS	37
4.1	Diseño Metodológico	37
4.1.1	Fase 1	37
4.1.2	Fase 2	40
4.1.3	Tratamiento perioperatorio y técnica quirúrgica . .	41
4.1.4	Justificación tamaño muestral	42
4.1.5	Análisis estadístico	43
5	RESULTADOS	45
5.1	Fase 1	45
5.1.1	Control postoperatorio del tratamiento con calcio .	57

Índice general

5.1.2	Análisis PTH rápida tras extirpación tiroidea (PTHr-post)	58
5.1.3	Análisis descenso de PTH intacta rápida (basal - 10 minutos tras extirpación tiroidea)	62
5.1.4	Análisis de las calcemias postoperatorias a las 24 horas	65
5.1.5	Asociación de variables	69
5.1.6	Estancias hospitalaria	73
5.1.7	Revisión en consulta	74
5.1.8	Relación estadística entre factores de riesgo e hipocalcemia	75
5.2	Grupo control	80
5.3	Elaboración del protocolo	85
5.4	Impacto económico.	93
6	DISCUSIÓN	95
7	CONCLUSIONES	133
	Bibliografía	134

Nomenclatura

%PTHr: descenso paratohormona rápida

Ca1 :calcemia a las 19:00h día de la intervención

Ca24h:calcemia a las 7:00h de la mañana siguiente a la intervención

Ca48h:calcemia a las 7:00h de la mañana a las 48h de la intervención

Ca72h: calcemia a las 7:00h de la mañana a las 72h de la intervención

Ca4ºdía: calcemia a las 7:00h de la mañana al cuarto día de la intervención

Ca5ºdía: calcemia a las 7:00h de la mañana al quinto día de la intervención

de: desviación estándar

FN:falsos negativos

FP:falsos positivos

PTH: paratohormona

PTHi:paratohormona intacta

PTHr: PTH rápida

PTHrpre: PTH rápida pretiroidectomía o basal

PTHrpost: PTH rápida posttiroidectomía

Índice general

VPN: valor predictivo negativo

VPP:valor predictivo positivo

1 INTRODUCCIÓN

1.1. Los comienzos

La cirugía tiroidea es un claro ejemplo de la historia de la medicina, de médicos y cirujanos que a lo largo de los siglos lucharon contra la enfermedad a ciegas, con la desesperación propia del desconocimiento pero sentando las bases de lo que sería un triunfo para la humanidad. Muchos nombres forman parte de esta historia, a veces confusa y poco precisa, aunque no fuera hasta mediados del siglo XIX cuando los resultados empiezan a ser prometedores. No se puede dejar de mencionar autores clásicos en la historia de la medicina como Abu al-Qasim, Albucasis, que sobre el siglo X, posiblemente en Córdoba, describe como realiza la extirpación de un bocio que estaba siendo operado por un “cirujano ignorante” que no podía controlar el sangrado. Es capaz de cauterizar la hemorragia y aliviar al paciente con opio[1]. En la Escuela de Salerno, (Scuola Medica Salernitana, siglos XII-XIII), Roger Frugardii, en 1170, describe diferentes tratamientos para el bocio, estos incluían hierros candentes introducidos por pequeñas incisiones en la piel, setones cortantes, soluciones cáusticas etc. Se conseguía reducir las voluminosas masas tiroideas pero la hemorragia y la infección posterior causarían alta mortalidad[2, 3]. Varios siglos habrían de pasar para lograr avances significativos, aunque se describieran puntualmente intervenciones exitosas y con bastante detalle, como la ligadura de las arterias tiroideas por Von Walther en el siglo XVII y por Sir William Blazzer en el XVIII [1, 4] . Hacia mediados del siglo XIX se habían descrito unas 100 tiroidecto-

1 INTRODUCCIÓN

mías. La hemorragia durante y después de la cirugía, junto con la infección habían hecho que esta intervención fuera repudiada, Robert Liston y Samuel Gross eran de la opinión que la cirugía de la glándula tiroidea era demasiado riesgosa para ser extirpada, (años 1846 y 1848, respectivamente). Gross, en Estados Unidos, sentenció con una frase la situación que se vivía con esta cirugía : “Can the thyroid gland, when in a state of enlargement, be removed with a reasonable hope of saving the every step of the way will be envired with difficulty, every stroke of his knife will be followed by a torrent of blood, and lucky will it be for him if his victim lives long enough to enable him to finish his horrid butchery. No honest and sensible surgeon would ever engage in it ”. En Europa las cosas tampoco estaban muy claras, la Academia Francesa de Medicina condena cualquier tipo de cirugía tiroidea, en ese momento, 1850, la mortalidad era del 40 % [2, 3, 4] . A partir de aquí empiezan a surgir los grandes nombres de la cirugía endocrina que cambian esta tendencia tan nefasta de mortalidad. Pero a ello contribuyen dos hechos fundamentales para el impulso de la cirugía y de la medicina en general; los principios de antisepsia de Joseph Lister en 1867 y la anestesia con éter, junto con otras pequeñas mejoras técnicas. Así se combate de frente los tres mayores problemas de la cirugía: la infección, el sangrado y el dolor operatorio. Como se ha mencionado Joseph Lister en Glasgow, empezó a emplear ácido carbólico (fenol) en fracturas abiertas, primero , y en el campo quirúrgico después junto con el lavado de manos (siguiendo las observaciones de I. Semmelweis en Viena), disminuyendo la tasa de infecciones. Solo tres años después , esta primera medida de control de la infección se difunde por Europa, no así por Estados Unidos,[2][5]. La anestesia comienza en Estados Unidos, aunque se descubren varias sustancias anestésicas, en 1842 Crawford W. Long utiliza el éter en una intervención con éxito. En 1847, Nikolai Pirogov realiza en San Petesburgo, la primera tiroidectomía total con anestesia; Gustav Neuber introduce el gorro y la bata en el quirófano en 1883, en 1886, Ernst von Bergmann

de Berlín introdujo la esterilización por vapor de instrumentos quirúrgicos. Y por finalizar una lista interminable de pequeños avances, Weiss desarrolla la primera pinza hemostática en 1874, lo que mejora enormemente la cirugía[5]. Con todo esto se consigue un efecto muy simple, la cirugía ya no es una carrera contra reloj, contra el dolor, contra el sangrado, contra un enfermo que no puede permanecer quieto en la mesa operatoria, en definitiva, el cirujano tiene tiempo para operar y conseguir mejores resultados. El primero de estos cirujanos que marcaron un antes y un después en esta cirugía fue Theodor Billroth (Alemania, 1829–1894). Una vez establecido en Zurich en 1860, realiza varias tiroidectomías, pero dada la mortalidad tan elevada del procedimiento lo abandonada hasta 10 años después, ya en Viena. Una vez allí, con los avances antes descritos, rebaja la mortalidad de un 44,4 % a un 8,3 % en tan solo 10 años [3], siendo la tetania una de las principales complicaciones y causas de mortalidad [4]. Viviendo este mismo periodo de avances, el joven estudiante suizo Theodor Kocher (1841–1917), alumno de Billroth, pasaría a convertirse en otro de los grandes precursores de la cirugía tiroidea moderna. Kocher fue un entusiasta de la cirugía, de la medicina y de la investigación. Su empeño en conseguir buenos resultados le llevó a reducir la mortalidad de la tiroidectomía del 12,6 % en 1877 a 0,2 % en 1898[2]. Desarrolló la técnica quirúrgica, con una cirugía minuciosa, con campos quirúrgicos libres de sangre, con disección capsular de la glándula empleando anestesia local con cocaína dada la mortalidad que tenía la anestesia general con cloroformo, con abordaje con una incisión “en collar”, la incisión de Kocher, tras comprobar que era mejor que la vertical, ampliamente empleada hasta ese momento, entre otras. En el año 1912 había realizado más de 5000 tiroidectomías, y siguió operando hasta el día anterior a caer en un coma urémico del que ya no despertaría [6]. Una de las aportaciones fundamentales de este cirujano surge de su celo en el seguimiento de los pacientes. Hacia 1874 se da cuenta de como, tras extirpar toda la glándula, los enfermos sufren una transformación

1 INTRODUCCIÓN

que el define como “cachexia strumipriva”, que no es más que un hipotiroidismo prolongado que desemboca en un cretinismo evidente. Esto le lleva a determinar que el tiroides desarrolla una función fisiológica y que viendo estos efectos, la tiroidectomía total debía abandonarse. Faltaban 50 años para el descubrimiento de la tiroxina por E. Calvin Kendal en la Clínica Mayo. En este momento la cirugía tiroidea da un giro realizándose tiroidectomías subtotales, lo que mejora aún más los resultados definitivos. Su trabajo en el campo de la cirugía endocrina, tanto médico como propiamente quirúrgico le granjean el premio Nobel de Medicina en 1909, primer cirujano en recibirlo.

William Halsted (Estados Unidos, 1852–1922) fue un cirujano que se une a esta historia de la cirugía por varios motivos. Primero porque fue un gran cirujano, con una larga carrera llena de éxitos, segundo porque, tras un periodo en Europa pudo ver de primera mano los avances que se estaban desarrollando en la cirugía, sobretodo en esta que nos atañe, ya que entre otros muchos centros, estuvo con el Profesor Kocher en Berna entablando una gran amistad con él [6]. Esto le permitió reproducir el tratamiento quirúrgico de la patología tiroidea de vuelta en Estados Unidos, donde esta cirugía estaba muy atrasada , siendo así un referente para los años siguientes y marcando una era con sus trabajos de investigación como luego veremos. Otro de los “ logros” de Halsted fue relatar las diferencias entre la cirugía de Kocher y de Billroth. Efectivamente la complicación más relevante de la cirugía del primero fue el hipotiroidismo tras tiroidectomía total y el cretinismo consecuente, pero eso no le ocurría a Billroth, para quien la tetania era la primera de las consecuencias, a menudo mortal, de su cirugía. Halsted relata que la técnica del alemán era tosca, rápida , ligando en masa los pedículos, con menos minuciosidad lo que hacía una campo más sanguinolento pero sin realizar tiroidectomías totales. El suizo, sin embargo, era detallista, buscando un campo quirúrgico exangüe, fijándose en la anatomía, disecando el tiroides con cuidado y consiguiendo mayor ex-

1.2 Cuatro pequeñas glándulas.

tirpación de glándula [1, 2, 4, 5]. Es uno de los discípulos de Billroth, Nathan Weiss en 1883 quien detalla que la tetania esta relacionada con la tiroidectomía total [1] y otro discípulo del cirujano alemán , Johan von Mickulicz quien, consciente del problema, realiza “accidentalmente” una tiroidectomía subtotal en un caso de bocio retroesternal, solucionando, de forma casual, el problema de la tetania [1, 2, 6], a partir de este momento, al igual que había establecido Kocher, se desestiman las cirugías “totales” del tiroides para evitar estos problemas. Ya se ha visto que el tiroides es responsable de evitar que se produzca el hipotiroidismo crónico, pero aún no se sabe la causa de la tetania.

1.2. Cuatro pequeñas glándulas.

Efectivamente queda una pieza por encajar, la tetania responde a algo desconocido, pero relacionado con la tiroidectomía , sobre lo que hay diferentes hipótesis pero todas lejos de la realidad. En este último cuarto del siglo XIX se sigue avanzando en la investigación médica y se irán resolviendo incógnitas sin solución hasta entonces.

La respuesta empieza a surgir indirecta y sorprendentemente aunque sin consecuencias inmediatas. En 1834 la Sociedad Zoológica de Londres decide comprar, aconsejado por uno de los más eminentes profesores de anatomía del Real Colegio de Cirujanos y a la postre director del Museo de Historia Natural, Sir Richard Owen, un rinoceronte asiático. Veinte años más tarde el rinoceronte muere, tras ser contundido en un costado por un elefante, y el profesor Owen realiza la necropsia. Es entonces cuando por primera vez se describen cuatro pequeñas glándulas, Owen las describe así: “....a small compact yellow glandular body was attached to the thyroid at the point where the veins emerge”[7]. Estos hallazgos son presentados en 1850 en la Sociedad Zoológica, pero publicado en 1862, en una revista de la época con poca difusión, así que este acérrimo enemigo de Charles Darwin no pudo ver

1 INTRODUCCIÓN

reconocido su descubrimiento en vida. Fue un estudiante de Medicina sueco, Ivar Sandström (Suecia 1852-1889), quien, sin conocer los trabajos de R. Owen, encuentra unas estructuras en el cuello de un perro que le llaman la atención, también en conejos, ovejas y finalmente en humanos, las llamará “glandulae parathyreodeae”, año 1877. Sandström se suicidaría pocos años después pero sus trabajos anatómicos si llegaron a las manos del profesor de fisiología francés Eugène Gley (1857-1930). El profesor Gley pudo comprobar como al extirpar estas glándulas en perros y otros animales, se desencadenaba un cuadro de tetania que en ocasiones mataba al animal [8, 6]. Son varios y desde diferentes puntos de vista los trabajos que tratan de estudiar con profundidad estas glándulas. Ya se atisba su relación con la tetania tan pronto como 1892 cuando un discípulo de Billroth, Anton von Eiselsberg en Viena, consigue corregirla realizando el primer autotrasplante de tejido paratiroideo en gatos [1, 2]. Destacan los estudios realizados por el estudiante Herbert Evans, tutelado por W. Halsted , donde se detallan la anatomía vascular de las paratiroides y su relación con el tiroides. Esto le lleva a determinar que la técnica quirúrgica debe centrarse en ligar las arterias tiroideas lo más distalmente posible y no en la raíz de su origen, para evitar la devascularización de las glándulas, principio técnico totalmente vigente hoy en día [9]. Realiza también experimentación, en los primeros años del siglo pasado, trasplantando y autotrasplantando glándulas en perros. Comprobando como el autotrasplante es efectivo para controlar los síntomas, y extirpado el implante, el animal muere con síntomas de hipocalcemia. Sucesivamente aparecen estudios sobre la relación que pueden tener las paratiroides y las alteraciones metabólicas-óseas que en aquella época eran tan evidentes en el hiperparatiroidismo avanzado. También los pioneros de la cirugía paratiroidea, con los extraordinarios casos del cirujano vienes Felix Mandle en Europa, y de Fuller Albright (entre otros) en Boston, fueron revelando cada vez más información sobre las paratiroides [6]. En 1909 MacCallum y Carl Voegtlin, trabajando en el

1.2 Cuatro pequeñas glándulas.

John Hopkins, al igual que W.Halsted, comprueban en perros que, al extirpar las paratiroides los niveles de calcio en sangre caen y que los síntomas de tetania que se producen se controlan con calcio oral que introducen por sondas gástricas, también con extractos de glándulas paratiroides y con magnesio. Concluyen que no descifran el mecanismo de acción de las glándulas pero su relación con la tetania, los niveles de calcio en sangre y tejidos y la hiperexcitabilidad nerviosa queda probada [10]. Sin embargo no es hasta que, trabajando con Halsted, comprueban que los pacientes tiroidectomizados que presentan síntomas de tetania se alivian tomando sales de calcio, MacCallum se convence de la función de las paratiroides y su relación con la calcemia, década de 1920. En Europa, hacia 1906, Jacob Erdheim, patólogo de la Universidad de Viena, estudia en ratas la función de las paratiroides extirpándolas y reimplantándolas, acaba estableciendo la relación entre ellas, el metabolismo del calcio y las alteraciones óseas, pero erróneamente piensa que los problemas de las paratiroides son secundarias a la enfermedad ósea, como un mecanismo compensatorio y no al revés como se descubriría más tarde [5]. En pacientes muertos por tetania tras tiroidectomía total fue capaz de demostrar que ninguna paratiroides permanecía en los cadáveres, reafirmando la relación, ya en humanos, entre la muerte por tetania y las paratiroides. Un paso más en el conocimiento de las glándulas comienza en la carrera por aislar la “secreción o extracto” de las glándulas. Si bien fue iniciado por Adolph P. Hanson en Minesota en 1922, fue otro investigador quien globalizó los hallazgos hechos. Prácticamente al mismo tiempo James B. Collip, destacado investigador en bioquímica y pionero de la Universidad de Alberta, Canadá, había conseguido aislar la insulina y tenía experiencia y sobretodo apoyo económico para sus experimentos, algo de lo que carecía su coetáneo Hanson. Consiguió aislar el componente activo de las paratiroides y no solo eso, probar su eficacia en animales al administrársela tras dejarles en hipoparatiroidismo con tetania. Mejoró las técnicas de medición de calcio sérico lo que ayudo a precisar la

1 INTRODUCCIÓN

relación de este “componente activo” con los niveles de calcio [5, 11]. Finalmente Lahey en 1926 describe en humanos como implantando paratiroides en el músculo esternocleidomastoideo se evita la tetania tras tiroidectomía, tal y como se hace ahora [2].

La función y efectos de las glándulas paratiroides quedaba clara a mediados del siglo XX, pero la estructura molecular no se había conseguido aislar. Serán las pruebas inmunológicas las que aporten un salto cualitativo en la determinación de paratohormona PTH, el trabajo de Berson y Yalow [12], año 1963, en el que utilizan anticuerpos para detectar la hormona en muestras bovinas y de adenomas de paratiroides humanos. Lo que consiguen caracterizar es la heterogeneidad de la molécula, la paratohormona, es decir, descubren que en sangre no hay una sola forma de hormona, si no diferentes fragmentos sin actividad funcional pero que interfieren con la unión al anticuerpo de la proteína principal, usando técnicas de radioinmunoanálisis [13]. Este hallazgo sirvió para dos cosas, lo primero mejorar los métodos de detección de la forma activa de la PTH y lo segundo conseguir el premio Nobel de Medicina en 1977 por los avances en dicho radioinmunoanálisis [13, 14]. Uno de los últimos eslabones que quedaban por unir en esta carrera de descubrimientos relacionado con la PTH y su función fue la descripción de su receptor humano , el PTHR1, lo que ocurre en 1991[15], cuando es clonado. En las siguientes décadas se ampliarían los conocimientos sobre el efecto de la paratohormona a nivel celular (nefrona, osteoclastos, osteoblastos, etc.) y molecular, sus diferentes receptores, su gen, etc.

1.3. Estado del arte.

La tiroidectomía total es el procedimiento de elección en la patología tiroidea que comprenda ambos lóbulos, en la enfermedad de Graves-Basedow, en el cáncer de

tiroides, así mismo se completa la tiroidectomía tras una hemitiroidectomía previa por nódulo tiroideo que resulta en cáncer. El control de las complicaciones, la estandarización del manejo perioperatorio y los programas de alta precoz de otros procedimientos quirúrgicos han favorecido que la estancia postoperatoria se reduzca lo más posible, consiguiendo que sea una cirugía de una sola noche de estancia o incluso de unas horas postoperatorias[16, 17, 18, 19, 20]. La tendencia actual y natural es que los procesos quirúrgicos se simplifiquen, tanto desde el punto técnico como logístico, en lo referente a todo el manejo perioperatorio. Así vemos como en las últimas décadas la cirugía ambulatoria es parte esencial de cualquier programa quirúrgico. Esto mejora la calidad asistencial y el bienestar de los pacientes sin aumentar la morbilidad, al mismo tiempo que reduce costes [21]. La cirugía tiroidea también se ha sumado a esta corriente pero no de forma generalizada. Se han establecido programas ambulatorios, dando de alta a las pocas horas de la intervención, programas con estancias de 23 horas, programas de ingreso de día, en centros no hospitalarios pero anexos, se han publicado los resultados y se han discutido sus beneficios. El riesgo de complicaciones en las primeras 24 horas (24h) como el hematoma sofocante han hecho que su extensión y generalización no hayan sido globales en nuestro medio[19, 20, 22]. Las primeras publicaciones sobre tiroidectomías en programas de corta estancia datan de los años 80 [23]. Mowschenson realiza un estudio prospectivo sobre la viabilidad, seguridad y costes de realizar tiroidectomías totales (también hemitiroidectomías y paratiroidectomías) en régimen de estancia de 6-8 horas. Solo 11 casos de tiroidectomía total entraron en el grupo de pacientes con alta precoz, 14 en el grupo de ingreso, pero los resultados son buenos, sin morbilidad, con alto grado de satisfacción y con un ahorro de costes del 30 % por enfermo. Estiman que se podrían realizar un 80 % de las tiroidectomías en este modo de ingreso [24].

Para que este formato de manejo postoperatorio sea exitoso son varios los aspectos

1 INTRODUCCIÓN

tos que se deben cuidar. Hay que establecer los riesgos y los beneficios, ver si el paciente esta seguro en un postoperatorio inmediato (24h o menos tras la intervención) que va transcurrir en su domicilio en unas condiciones no controladas, si esto va a producir beneficio en su recuperación física y psíquica, que su satisfacción sea manifiestamente positiva y que ademas permita ahorrar costes[25]. Dentro de los parámetros a tener en cuenta :

1. Elección de los pacientes.
2. Frecuencia y control de las complicaciones quirúrgicas.
3. Variables predictivas de riesgo.
4. Medio adecuado y personal cualificado.

1. Elección de pacientes. Parece razonable que en el éxito de cualquier procedimiento quirúrgico en programas de corta estancia se controlen una serie características propias de cada enfermo y de la patología per se. La selección de los candidatos ya se describe como clave para conseguir buenos resultados en uno de los primeros trabajos de cirugía tiroidea en régimen ambulatorio [23]. Los candidatos no deberían tener factores de riesgo que puedan suponer complicaciones o que impidan un alta con seguridad. Deben entender el procedimiento, los riesgos y las consecuencias derivadas, así como el tratamiento adjunto y las recomendaciones. Deben tener capacidad de movilidad desde su domicilio y tener apoyo familiar o social [16, 17, 20, 26, 27]. La Asociación Americana del Tiroides, contempla la cirugía ambulatoria con una serie de criterios de selección: pacientes sin mayores comorbilidades, comprensión y entendimiento de la «educación prequirúrgica» sobre el proceso, equipo que prepare esa educación y el cuidado clínico de los pacientes, médico de atención primaria de fácil disponibilidad, soporte social adecuado tras el alta y proximidad a un centro médico [25]. Se excluirían por tanto: pacientes con

morbilidad, definida por la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiología, ASA, siendo los valores más bajos de dicha clasificación, I-II, los ideales por tener menos problemas de salud; que vivan solos, sin apoyos en su domicilio y sin poder trasladarse con facilidad a un centro médico los primeros días tras la intervención; en lo que atañe a los factores quirúrgicos, los casos con bocio de gran tamaño, intratorácicos, tóxicos, con cirugía extensa, con linfadenectomía asociada, que puedan presentar más riesgo de complicaciones (sobre todo sangrado) no serían buenos candidatos tampoco [19, 20, 24, 28]. La reintervención (completar tiroidectomía o recidiva real de bocio) no tendría que ser “per se” un criterio de exclusión [29] aunque sí se contempla en algunas publicaciones. Incluso se publican resultados buenos con criterios más amplios excluyendo solo los casos de linfadenectomía laterales asociadas a tiroidectomía [30].

2. Frecuencia y control de complicaciones. Es obvio que una tasa baja de complicaciones es condición «sine qua non» para conseguir buenos resultados en un programa de corta estancia. Las complicaciones de la tiroidectomía condicionarán el bienestar y satisfacción de los pacientes. Dentro de estas, la hemorragia posttiroidectomía es la más importante y trascendental. De hecho, en patologías de cirugía general de corta estancia, no hay ninguna otra complicación que pueda surgir en tan breve espacio de tiempo y ser tan peligrosa para la vida del enfermo [16]. Su frecuencia es baja, alrededor del 1 %, con series que varían de 0,3 % a 2,1 %, y no todos requieren una intervención para evacuación urgente. En una revisión retrospectiva de 106.773 casos de cirugía tiroidea (incluyendo cualquier tipo de intervención) en el estado de California, Estados Unidos, la tasa de hematoma es de 1,75 % [31]. Promberger en una revisión de 30.142 casos comunica una tasa de 1,7 % de hematomas que requieren reintervención, siendo mortales tres casos, uno cada 10.000 tiroidectomías. En una revisión del Registro Escandinavo de cirugía tiroidea y paratiroidea, la reoperación por hematoma tras tiroidectomía ocurre en el 2,1 %, siendo

1 INTRODUCCIÓN

factores de riesgo la edad y el sexo masculino [32]. Su aparición se distribuye así: 81 % en las 6 primeras horas, 17 % hasta las 24 horas y 2 % posteriores a las 24h de la intervención, solo 0,03 % de tiroidectomías del total presento una hemorragia más allá de las 24 horas [33]. En una serie de 14.934 tiroidectomías, la incidencia de hemorragia es del 1,6 % [34], Liu analiza retrospectivamente una serie de 5156 enfermos, el hematoma ocurre en el 0,85 % de los casos, siendo la mayoría , 88,7 %, en las primeras doce horas tras la tiroidectomía [35]. En series más cortas la incidencia ronda el 1 % como se ha mencionado [18, 26, 36]. Esta complicación es tan determinante que cuestiona la tiroidectomía en forma ambulatoria, Leyre et al. estudian 70 hematomas en 6830 tiroidectomías y comprueban también que solo el 10 % se producen después de las 24 horas desaconsejando así el alta precoz [37], otras revisiones apuntan en la misma dirección [16, 38]. La clínica del hematoma/hemorragia puede ser banal o llegar a causar una “asfixia” por compresión de rápida instauración lo que obliga a una evacuación inmediata del coágulo, incluso en la misma cama del paciente antes de llegar al quirófano. La traqueotomía urgente se ha visto necesaria debido a esta complicación, de las 519 hemorragias de la serie de Promberger 1,7 % lo precisaron, y también se ha publicado un efecto directo sobre la mortalidad del 0,08 % [39].

La segunda complicación a tener en cuenta es la hipocalcemia transitoria, si bien más frecuente, no tan severo como el hematoma cervical. Esta hipocalcemia se define tanto por descenso bioquímico de las cifras de calcio, como por síntomas referidos a la hipocalcemia. La clínica asociada pueden ser leves parestesias pero también un estado de tetania severa que requiere tratamiento urgente para revertir una situación potencialmente grave. La incidencia tras la tiroidectomía es muy variable, entre 1-50 %, variabilidad que va a depender del tipo de cirugía y de la patología subyacente [40, 39, 20, 41, 42, 43]. Es además la principal causa de prolongación de la estancia hospitalaria [42, 38]. Las Auditorias de la Asociación Británica de Ciru-

janos Endocrinos y Tiroideos (British Association of Endocrina & Thyroid Surgeons, BAETS) describe una tasa de hipocalcemia bioquímica (calcio corregido menor de 2.10 mmol/l) del 27,4 % en el 2012 y del 23,6 % en el 2017, sin precisar cuantas son sintomáticas, aunque cerca del 90 % son tratadas, esta incidencia aumenta según el tipo de cirugía : 36.9 % en 2012 a 34,8 % en 2017 en cirugía por cáncer papilar, 26 % a 23,8 % en Enfermedad de Graves, 21.6 % a 21,2 % en bocio multinodular [38, 44].

Los síntomas y el punto más bajo de hipocalcemia bioquímica pueden tardar en aparecer 24-72 horas tras la extirpación completa de la glándula [24, 45, 46, 47, 48]. Esto es muy importante pues la ausencia de hipocalcemia en las primeras 12-24 horas no excluye que pueda aparecer posterior al alta.

La tercera complicación es la lesión de los nervios laríngeos recurrentes. También ampliamente estudiada, su incidencia esta alrededor del 1 %, y salvo casos de parálisis bilateral, cuya incidencia es prácticamente anecdótica (0,6 %, con necesidad de traqueotomía en la mitad de ellos [34], 0,2 % en la serie Escandinava [32]), no debería repercutir en el postoperatorio inmediato de cara al alta en 24h.

Otras complicaciones como, náuseas, vómitos, mareos, odinofagia se controlan actualmente de forma sintomática. Hay evidencia firme en que la administración de corticoides perioperatoriamente disminuye la incidencia de náuseas, vómitos y dolor postoperatorio [49], esto es muy importante no solo por el confort de los pacientes si no porque los esfuerzos que se producen con golpes de tos, náuseas y vómitos pueden aumentar, al menos teóricamente, la hemorragia y el hematoma en la herida [25].

3. Variables predictivas de riesgo. En las últimas décadas el manejo de estas posibles complicaciones que pueden retrasar el alta y a la vez empeorar la situación clínica (física y psíquica) de los pacientes operados se ha desarrollado enormemente. A pesar de ello , no hay consenso ni validaciones globalmente aceptadas. Como se ha descrito anteriormente, el sangrado por su gravedad y la hipocalcemia por

1 INTRODUCCIÓN

su frecuencia son las dos variables a predecir. En cuanto a la primera, se reportan como factores de riesgo el sexo masculino y los síntomas de disnea previos a la operación [37], edad, extensión de la cirugía, cirugía bilateral y reintervenciones lo son para otros grupos [31, 33]. Otros factores como la cirugía en casos de hipertiroidismo, en enfermedad de Graves-Basedow, el factor cirujano, el volumen de casos/año se considera en algunos estudios pero en otros no se ve relación estadística.

En lo referente a la hipocalcemia en diferentes publicaciones se describen factores de riesgo para desarrollarla, algunos se contradicen de unos trabajos a otros, de los factores descritos más consistentes en la literatura están la extensión de la cirugía, hipertiroidismo, el implante de paratiroides, paratiroides extirpadas inadvertidamente, el número de paratiroides identificadas/preservadas, reintervenciones, cifras de calcio, vitamina D y PTH preoperatorias, magnesio postoperatorio, edad.[40, 42, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56] . El mecanismo por el que se produce este descenso en la calcemia puede ser multifactorial y también esta sujeto a diferentes hipótesis: hemodilución relacionada con la cirugía, síndrome del hueso hambriento, hipovitaminosis etc., pero la causa más determinante es un descenso de PTH por lesión de las glándulas paratiroides. Durante la cirugía, una alteración en la vascularización de éstas provoca su mal funcionamiento de una manera transitoria en la mayoría de los casos, hasta su recuperación funcional [42, 51, 57], incluso aunque la PTH no descienda, la agresión quirúrgica que sufren las paratiroides determina el cuadro [55]. Tratar la hipocalcemia lo antes posible se vuelve una necesidad para que los enfermos no desarrollen síntomas que condicionen el tratamiento postquirúrgico, y para ello disponer de métodos predictivos de riesgo es fundamental.

Desde hace años se ha trabajado en encontrar predictores de esta hipocalcemia[58, 59], para asegurar un alta precoz sin riesgos para los pacientes que no necesitan calcio y para instaurar tratamiento con calcio (asociado o no a vitamina D) para aquellos con riesgo de tener síntomas por dicho cuadro [60, 61, 62]. Básicamente dentro

de estos factores predictivos lo que se ha usado es la cifra de PTH, su descenso de una toma basal a otra posttiroidectomía y calcemias, en diferentes momentos y diferentes tipos (sérica, iónica, corregida). La revisión que hace la Asociación Australiana de Cirujanos Endocrinos establece que una medición de PTH a las 4 horas de la tiroidectomía con cifras dentro de la normalidad predice normocalcemia, y permitiría el alta segura a las 24 de la tiroidectomía, sin embargo cifras bajas de PTH no son sensibles para predecir hipocalcemia, esto lo hace basándose en una revisión de cuatro estudios que incluyen 458 pacientes [63]. Sin embargo la variación en los tipos de muestras, el momento, el tipo y su interpretación es tan grande que no se ha llegado a ningún consenso ni estandarización. Desde el minuto 10 tras la extirpación de la glándula se han publicado resultados con casi todos los horarios posibles y con diferentes tipos de PTH (rápida o intacta normal) [45, 46, 60, 61, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84]. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos son muy heterogéneos en estos estudios, desde el 60 al 100 %. En la revisión de Lee no parece haber diferencias en los resultados cuando la muestra de PTH se hace perioperatoria o postoperatoria (primeras 24 horas)[85], poniendo de manifiesto que ni siquiera está claro que determinación es mejor, si la cifra final de PTH o el descenso entre muestras. La revisión sistemática de Noordzij de 9 trabajos con 457 pacientes establece que la medición entre la primera hora y la sexta tras la cirugía tienen una sensibilidad y especificidad, para detectar hipocalcemia sintomática, del 95 y el 80 % respectivamente, que varía según el porcentaje de descenso de PTH, con un 60 % de disminución, las cifras son del 95 y 79 % en mediciones a la 1-2 h, y del 96 y 86 % a las 6 horas. Concluye que la precisión de la medida de la paratohormona en tiroidectomías totales es excelente para determinar que pacientes serán sintomáticos[86]. Otras revisiones apuntan a que no hay diferencias (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo) entre el momento en que se obtiene la muestra y el porcentaje de descenso

1 INTRODUCCIÓN

de PTH (basal y en el momento de cierre de herida) [87], y sí que la elección del momento de la extracción de sangre se rige por criterios puramente logísticos de comodidad para el enfermo y personal involucrado (enfermería, anestesia, laboratorio, celadores, etc.) [76]. En este sentido son varias las publicaciones que usan el tiempo perioperatorio para la toma de muestras, 10 minutos tras la tiroidectomía o en el momento del cierre cutáneo, alegando ser el momento de menor impacto para el paciente, enfermería y laboratorio [47, 60, 61, 66, 67, 77, 78, 80, 81, 88, 89]. En definitiva, como apunta el metanálisis de Marthur et al., los resultados del valor de la PTH como predictora, con una precisión, sensibilidad y especificidad media de 86, 88, 90 % respectivamente, es demasiado heterogénea y un valor único no es fiable de hipocalcemia [90].

También el calcio, tanto sérico, como iónico, corregido con albúmina, cifras totales o tendencias en mediciones seriadas, se ha empleado como predictor solo o en conjunto con la PTH [60, 77, 81, 91, 92, 93]. Sin embargo, la conclusión habitual es que el calcio por sí solo no consigue la precisión predictora de la PTH aunque si hay trabajos que toman la decisión de iniciar el tratamiento con calcio basado en las cifras de calcemia de un momento concreto o teniendo en cuenta la pendiente positiva o negativa de la determinación de la misma a lo largo del tiempo y en los primeros días tras la tiroidectomía [91, 92, 93].

4. Medio y personal adecuado. El trabajo multidisciplinar ha demostrado que en medicina es sinónimo de éxito, aún en aspectos como los trasplantes de órganos sólidos, donde el número de personal involucrado es muy numeroso y difícil de coordinar, solo la suma de cada miembro consigue el tratamiento satisfactorio y los resultados deseados. El tratamiento de los pacientes tiroidectomizados requiere de unos cuidados y vigilancia concretos, con rigurosa toma de muestras de sangre y conocimiento de los síntomas de alarma ante posibles complicaciones. Una buena comunicación entre los profesionales involucrados y los automatismo necesarios

para no dejar espacio a la improvisaciones son imprescindibles para que no surjan problemas inesperados. El área de ingreso puede variar en función del tipo de cirugía que se realice, bien ambulatoria, en 24 horas o dependiente de los síntomas/calcemias.

Dadas estas premisas, con la evidencia actual, la experiencia, los resultados acumulados y los medios adecuados (como se detallará posteriormente), el cambio de tratamiento de los pacientes tiroidectomizados en nuestro medio puede dar un salto cualitativo siempre en pos de la mejor atención, y con la máxima seguridad para el enfermo. Se ha propuesto, sin embargo, otro tipo de actuación para solucionar el problema de la hipocalcemia posttiroidectomía, esta es tratar a todos los pacientes operados, con o sin riesgo, con o sin síntomas de hipocalcemia [94, 95, 96, 27]. Esta es una forma habitual de poder adelantar el alta a los tiroidectomizados que se van en el mismo día de la intervención, sobretodo en centros Norte Americanos. Si bien puede pensarse que el tratamiento con calcio y vitamina D no supone un inconveniente mayor para los pacientes, la mayoría, como se expondrá más adelante, no lo precisarían con lo que se puede ahorrar y evitar tratamientos innecesarios a una gran parte de enfermos. El tratamiento conlleva más controles analíticos, más revisiones en consulta así como potenciales efectos derivados de una hipercalcemia por tratamiento (náuseas, estreñimiento, anorexia, astenia, litiasis renal, favorecer malabsorción de otros minerales, etc) [60, 77], así como las molestias más subjetivas de estar pendiente de un tratamiento varias veces al día y de numerosas «pastillas». Teniendo en cuenta que gran parte de la población que se opera del tiroides está en edad laboral, el inconveniente ha de tenerse en cuenta.

1.4. La hormona en cuestión y su medición

La paratohormona se produce y excreta exclusivamente en las glándulas paratiroides, aunque en otros órganos se ha encontrado transcripción proteica de su cadena (timo, hipófisis, etc.) [97]. Es una proteína de 84 aminoácidos, con un grupo N-terminal, se codifica en un solo gen, cromosoma 11, aunque la regulación genética del desarrollo de las paratiroides es bastante compleja, ha sido muy importante en la evolución de los seres vivos superiores, ya que sus genes se han secuenciado desde los peces más primitivos hasta los humanos, con particularidades pero sin grandes diferencias. De hecho la PTH de los peces activa el receptor de PTH humano (PTHr1) e incluso incrementa la masa ósea en ratones [98]. Es fácil deducir que el metabolismo cálcico (y el óseo) del que esta hormona tiene un papel determinante, ha sido definitivo para el desarrollo evolutivo de las especies más desarrolladas (mamíferos y vertebrados en general) [99]. La hormona, sus 84 péptidos son degradados en diferentes órganos, destacando el hígado. Estos fragmentos, se cree, pueden tener cierta actividad biológica y además interfieren con los métodos de detección de PTH como se describe más adelante, de hecho hay más cantidad de estos fragmentos en sangre que de hormona intacta [100]. Como muchas otras hormonas, la PTH tiene una secreción pulsátil, que varía a lo largo del día, incluso a lo largo del año; esta secreción está regulada por los niveles de calcio iónico y calcitriol, la hipocalcemia estimula la secreción de PTH y por contra los niveles altos de calcio suprimen la pulsatividad en la liberación hormonal, así mismo la vitamina D puede, a través de su efecto sobre la absorción de calcio, afectar la homeostasis de la paratohormona [101]. Otra particularidad es su vida media en sangre, que dura alrededor de 5 minutos, con pulsos de secreción cada 10-20 minutos, [101, 102] esto ha permitido desarrollar diferentes técnicas que persiguen detectar los niveles de hormona antes y después de la cirugía tiroidea (y paratiroidea).

1.4 La hormona en cuestión y su medición

Básicamente hay dos tipos de determinaciones de PTH, radioinmunoanálisis y análisis inmunométricos. Como se mencionó anteriormente, los primeros análisis que se aproximan a la medición de PTH empiezan en los años 60 y utilizan el radioinmunoanálisis (RIA). En este análisis solo se empleaba un anticuerpo que se unía a una región específica del péptido. El problema de esta 1ª generación de ensayos es que detectaba tanto la hormona completa, 1-84 PTH, como diferentes fragmentos resultantes de su degradación, lo que sobrestimaba la cuantía real hasta en un 50 % [103]. Más tarde en los 80 se empiezan a emplear métodos inmunométricos (IRMA), con PTH humana purificada, se usan dos anticuerpos que van dirigidos a dos fragmentos de la molécula, uno contra la región N-terminal (grupo aminos 1-34) llamado *anticuerpo de detección*, otro para la C-terminal (39-84) llamado *anticuerpo de captura*, y pueden llevar como marcadores isótopos radiactivos o moléculas quimioluminiscentes. Son los ensayos de 2ª generación, más precisos al cuantificar la PTH intacta aunque también se fijan a otros fragmentos de la proteína original, 1-84 PTH. Existe una 3ª generación de ensayos, cuya diferencia con los anteriores consiste en que el anticuerpo de detección se fija a los primeros aminoácidos de la PTH (1-4 o 1-5) determinado la PTH intacta y el grupo N-terminal, pero no otros fragmentos [103, 104], esto consigue dar una medición más real de la PTH en sangre. Aun así, a pesar de la precisión de cada ensayo, se publican discrepancias entre los diferentes métodos que evidencian la falta de consenso y las diferencias entre los resultados de trabajos con la PTH como punto de decisión clínica [104, 105, 106].

El uso de la PTH como marcador intraoperatorio se inicia en los años 80 en cirugía de hiperparatiroidismo [107, 108]. Irvin modifica el test convencional de radioinmunoensayo y anticoagula la muestra de sangre para poder hacer una determinación rápida de PTH (PTHr) , obteniendo resultados en 15 minutos [107]. Llega a la conclusión que descensos de PTH superiores al 45 %, entre tomas basales y a los 10 minutos tras extirpación de la paratiroides enferma son significativos de éxito en la

1 INTRODUCCIÓN

cura del hiperparatiroidismo. En 1994 Pai C. Kao publica un estudio sobre su test de PTH rápida en hiperparatiroidismo siguiendo ejemplos publicados en los años recientes. Describe uno de los problemas del análisis de PTH con poco tiempo de incubación, la bajada de sensibilidad, ya que el anticuerpo solo está unos minutos en contacto con la muestra (de plasma en este caso). En su artículo comunica la utilización de la PTH en dos tiroidectomías totales y ya concluye que es un campo de exploración para el futuro tras comprobar la correlación entre la hipocalcemia y el descenso de las cifras de parathormona[109]. Se inicia así la carrera por el uso de la PTH, su cifra postoperatoria y su descenso en tomas seriadas, como marcador clínico en patologías endocrinas relacionadas, primero, con las paratiroides y después con el tiroides. Alrededor del año 2000 empiezan a aparecer trabajos en los que se relaciona los descensos de PTH con hipocalcemia [110], y en la siguiente década los trabajos que buscan el mejor método para predecir la hipocalcemia usando la PTH se suceden constantemente hasta el momento actual. Como se ha mencionado, no hay consenso en las cifras de PTH para establecer un protocolo o idea aproximada del mejor momento para medir la hormona y/o su descenso respecto de una cifra basal. En parte puede explicarse por el número de análisis que se pueden hacer para determinar la PTH de forma rápida: QuiCk-IntraOperative Intact PTH (Nichols Institute Diagnostics), Turbo Intact PTH (Diagnostic Products Corporation), STAT-IO-I-PTH (Future Diagnostics), QuiCk-IntraOperative Bio-Intact PTH(1–84) (Nichols Institute Diagnostics), Elecsys PTH (Roche Diagnostics) [102] y así hasta unos 15 métodos comercializados, usando cada uno de ellos diferentes sistemas de determinación de los anticuerpos unidos a la PTH. Lo en 2002 publica los resultados comparativos de 100 tiroidectomías teniendo en cuenta las cifras de PTH rápida pre (PTHrpre) y posttiroidectomía (PTHrpost) en el que, seguramente, es el primer artículo que publicita el uso de la PTH rápida en lengua inglesa como método para una predicción de hipocalcemia[66]. En el año 2004 el Profesor Casanova presenta

en un congreso de Cirugía endocrina el efecto de la tiroidectomía sobre los niveles de PTH rápida, en una muestra de 43 casos, apreciando como el descenso tiene una correlación positiva con la aparición de síntomas[111]. En el año 2006 presenta unos resultados preliminares sobre la capacidad de predicción de hipocalcemia de la PTH[112]. Esto será el punto de partida para analizar en una serie consecutiva la utilidad o no de la PTH como factor predictor .

1.5. La hipocalcemia

Dado que la hipocalcemia es la variable y situación clínica a medir, una definición de la misma es imprescindible. Esto además adquiere una dimensión mayúscula dada la heterogénea cantidad de definiciones que se encuentran en cada publicación y que son la referencia para cualquier estudio comparativo. Las cifras de calcio pueden referirse al calcio sérico, al calcio sérico corregido con albúmina y al calcio iónico. Las unidades en que viene cada una pueden variar también, así el calcio sérico puede venir en mg/dl (8.5 a 10.5 mg/dL) o mmol/L (2.1 – 2.7 mmol/L). El calcio iónico en mmol/L con un rango entre 2,1-2,7 o 1.2-1.38 mmol/L [94] o 1-1.3mmol/L[54] o en las cifras que su laboratorio dictamine. A pesar de que estos límites pueden diferir sensiblemente según el tipo y modo de medición, la mayor variabilidad viene a la hora de definir qué se considera hipocalcemia. Hay trabajos que solo consideran la hipocalcemia bioquímica, ciñéndose a las referencia de laboratorio [60, 71, 89], otros según si aparecen síntomas [113], y otros combinando los dos [47, 48, 67, 73, 78, 114, 115, 116, 117]. Muchos trabajos consideran la hipocalcemia bioquímica a partir de un punto que no coincide con los límites considerados normales y que es establecido sin justificación aparente, tanto en calcemias séricas como iónicas. Lo más frecuente es considerar hipocalcemia sérica cuando la cifra es menor o igual a 8 mg/dl, aunque el rango «normal» sea superior

1 INTRODUCCIÓN

[47, 61, 71, 77, 89, 118, 119], otros incluso con cifras inferiores, por debajo de 7,6 mg/dl [66, 120, 121, 122]. Esto se justifica por ser una cifra clínicamente relevante aunque sea inferior al límite establecido por el laboratorio como lo explica la revisión de la Guía Australiana de Cirujanos Endocrinos [63].

Este punto de corte es importante pues en muchos casos será el que indique el inicio de tratamiento sustitutivo, tanto si existen signos clínicos de hipocalcemia como si no. En algunos estudios se determina este punto según la sensibilidad y especificidad que las diferentes calcemias tengan (medido en las curvas ROC “receiver operating characteristic curve”) [67], pero en otros no, simplemente según los falsos negativos o sensibilidad que quieran tener [60, 123, 124, 122]. Esta heterogeneidad constante tiene el origen en las mediciones propias de cada centro y los medios para determinar las calcemias, pero también en el criterio que cada grupo pone como punto de corte, contribuyendo, en fin, a la imposibilidad de crear un estándar en la definición de hipocalcemia, más allá de la aparición de síntomas y signos clínicos propios: parestesias en manos, pies, peribucal, signo de Trousseau o de Chvostek. Es más, en la última auditoria de la Asociación Británica de Cirujanos Endocrinos del 2017 refiere que el descenso de la hipocalcemia postoperatoria respecto de los informes previos es debido a los diferentes criterios de hipocalcemia existentes entre los centros participantes [44].

Las cifras que nuestro laboratorio dan como normales en las calcemias séricas son 8,4-10,4 mg/dl. Para nuestro trabajo la referencia ha sido más la sintomatología derivada de cifras bajas de calcemia que la hipocalcemia bioquímica per se. Dicha sintomatología es variable y no siempre guarda una relación directa ni proporcional con las calcemias postoperatorias.

Tampoco hay un criterio a la hora de establecer una pauta terapéutica. El tratamiento puede iniciarse, como se acaba de comentar, según las cifras del calcio, según los síntomas o según las cifras de PTH, o de entrada a todos los pacientes tiroidec-

1.5 La hipocalcemia

tomizados. Las dosis también son variables, encontrando rangos que van desde los 1500 mg al día hasta los 3000 mg, y puede asociarse vitamina D en alguna de sus diferentes formas comerciales [47, 48, 60, 66, 72, 61, 125, 75, 114, 89, 123, 126, 127, 128, 129]. Así mismo el tratamiento con perfusiones de calcio intravenoso están sujetas a diferentes pautas, habitualmente según la intensidad de la hipocalcemia en términos bioquímicos o sintomáticos[89, 64]. Para nuestros pacientes la aparición de síntomas y/o cifras persistentes o descendentes de calcio siempre inferiores a 8mg/dl han sido el criterio para iniciar el tratamiento sustitutivo.

2 HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro trabajo es que la PTH intacta rápida perioperatoria junto o no con las calcemias posttiroidectomía total se puede utilizar como predictor de riesgo de hipocalcemia postoperatoria. Esto posibilitaría el desarrollo de un protocolo científico para iniciar el tratamiento sustitutivo con calcio y vitamina D solo a los pacientes en riesgo real de presentar hipocalcemia, prioritariamente sintomática. Con ello los enfermos sometidos a tiroidectomía total o completar una hemitiroidectomía previa podrían ser dados de alta hospitalaria a las 24 horas de la intervención de forma segura y con criterios científicos. Por otro lado, el nuevo protocolo tendría un impacto económico positivo al ahorrar costes por cada paciente.

3 OBJETIVOS

1. *Crear un algoritmo predictivo de riesgo de hipocalcemia posttiroidectomía total usando los niveles de PTH obtenida perioperatoriamente y las calcemias tras la tiroidectomía total o tras completar tiroidectomía.*
2. Establecer un protocolo de estancia en régimen de 24 horas de ingreso para todos los enfermos que cumplan los criterios de inclusión y solo dar tratamiento sustitutivo aquellos que estén en riesgo según dicho algoritmo
 - a) *Como objetivo secundario valorar el impacto económico hospitalario de la implantación de este protocolo en un programa de alta precoz en 24 horas.*

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño Metodológico

El estudio se realiza en dos fases consecutivas. En pacientes con tiroidectomía total se toman muestras seriadas de PTHr y calcio, así mismo se recogen los datos clínicos postoperatorios. Se determinan los puntos de corte bioquímicos con mejor sensibilidad para detectar hipocalcemia y así elaborar un protocolo que se aplica posteriormente sobre otra serie de pacientes comprobando si es efectivo en términos de complicaciones postoperatorias relacionados con las calcemias (hipocalcemia sintomática) y/o con un ingreso en régimen de 24 horas. El diseño y los métodos se detallan a continuación.

4.1.1. Fase 1

En esta primera fase, de forma prospectiva y consecutiva se recogen los datos demográficos, analíticos y clínicos de todas las tiroidectomías realizadas entre los años 2010-2015.

Los criterios de inclusión son: tiroidectomía total, con independencia del diagnóstico preoperatorio, completar una tiroidectomía subtotal previa (pero que hubiese sido realizada por el Dr. Gutiérrez y/o el Dr. Casanova). Los criterios de exclusión son: patología paratiroidea previa o durante el proceso asistencial, enfermedad renal, ausencia de datos de las analíticas de PTH y/o calcemias, tratamiento con calcio

4 MATERIAL Y MÉTODOS

activo durante el proceso.

Las muestras de sangre se recogen tras la inducción anestésica y a los 10 minutos una vez extirpada la glándula; se envían inmediatamente al laboratorio para la determinación de PTHr. Las calcemias séricas se obtienen cada 12h, desde las 19:00 horas del día de la intervención hasta el alta, es decir, a las 19:00 y a las 7:00 horas. Los casos son registrados en una base de datos de forma prospectiva desde Abril del 2009 a Junio del año 2015 por el autor. Las muestras de sangre para obtener la determinación de PTHr comienzan en octubre del año 2009. Aunque hasta el año 2010 no se generalizan y estandarizan. Nuestro hospital es un centro de tercer nivel y de referencia a nivel comunitario atendiendo pacientes fuera del área sanitaria propia del centro.

La PTH analizada es intacta y su obtención rápida mediante inmunoensayo quimioluminiscente específico automatizado (PTH STAT) en un Elecsys (Roche Diagnostics Gm, Mannheim). En todo el periodo de estudio este método de análisis no se ha modificado ni tampoco el aparato de medida. El calcio que se mide es el sérico. Si bien desde el año 2014 se dispone del calcio corregido de forma rutinaria, hasta ese momento el calcio total proporcionado por el laboratorio del hospital de forma urgente era exclusivamente sérico, por lo que siempre se ha usado esta calcemia, tampoco era posible obtener una albúmina en un tiempo óptimo. El calcio se analiza mediante espectrofotometría automatizada (método ϑ -cresolphthaleína) en un Dimension® (Siemens HealthCare Diagnostics, DE, USA). Se registran datos demográficos (sexo, edad), diagnóstico, tipo de intervención, linfadenectomía asociada, resultado anatomopatológicos, estancia y calcemias hasta el alta, paratiroides identificadas en la cirugía, las complicaciones inmediatas y las tardías: hemorragias perioperatorias, parálisis recurrencial, hipoparatiroidismo transitorio y permanente. Este último definido como déficit de PTH con necesidad de calcio oral con o sin vitamina D añadida hasta un año después de la intervención. Las cifras de PTHi

como rango de normalidad del laboratorio de nuestro centro están entre 10-45pg/ml.

Grupos de pacientes y criterios de tratamiento

Se analizan tres grupos de enfermos: Grupo A, pacientes asintomáticos a lo largo del ingreso; Grupo B, pacientes con hipocalcemia sintomática durante el ingreso; Grupo C, pacientes asintomáticos con hipocalcemia bioquímica en descenso progresivo y/o mantenido. De forma paralela se analiza el conjunto de pacientes que precisan calcio oral bien por síntomas bien por hipocalcemia mantenida, Grupo B+C, y se analizan en conjunto como grupo de riesgo potencial de hipocalcemia sintomática.

El tratamiento con calcio consiste la administración de lactogluconato cálcico, (1500 mg/día en tres dosis) y calcitriol (0.5 μ gr/12h) se instaure para los siguientes casos:

1. pacientes que debutan con síntomas y/o con signos de Trousseau o Chvostek se inicia de forma inmediata (Grupo B).
2. pacientes con hipocalcemia bioquímica mantenida o que no presentan un ascenso de la misma en las analíticas consecutivas, aun sin tener síntomas, se inicia tratamiento según criterio del cirujano y las cifras de calcemia para que ésta ascienda, evitar la posible aparición de síntomas y puedan ser dados de alta (Grupo C). En estos casos el inicio del tratamiento puede ser a las 24, 48 e incluso 72h.

Como se mencionó anteriormente, el resultante de estos dos grupos, es el Grupo B+C. En este, todos los enfermos llevan por tanto tratamiento sustitutivo, si bien los casos del C no llegan a presentar síntomas, se consideran en riesgo de hacerlo y seguramente lo hubieran hecho de no administrarse dicho tratamiento.

Se analizan varios puntos de corte de descenso de PTH para discernir el mejor valor predictivo de hipocalcemia sintomática, calculado con la fórmula :

4 MATERIAL Y MÉTODOS

$$\frac{(PTH_{pre}-PTH_{post})}{PTH_{pre}} \times 100 [130].$$

Así mismo se analizan varios puntos de corte del valor postoperatorio de PTHr (diez minutos tras la tiroidectomía) y de valores de calcemia postoperatoria.

Revisión en consulta

En la revisión en consulta, se recogen datos bioquímicos y clínicos, así como los casos que precisan de atención urgente postoperatoria. Se protocolizan las revisiones, los pacientes que precisan de tratamiento a los 7-10 días del alta con analítica, y los pacientes asintomáticos a los 14-18 días. Se pide un segundo control analítico al mes y si las calcemias se han normalizado se suspende el tratamiento y se da de alta definitiva. Por el contrario, si no se han normalizado, se cita de nuevo hasta control bioquímico. Pasado un año, si permanece con hipoparatiroidismo se considera definitivo y se da de alta.

4.1.2. Fase 2

Tras los datos obtenidos en la primera fase se elabora el protocolo, un algoritmo de predicción de riesgo de hipocalcemia, con el que se inicia una segunda fase, prospectiva. Los criterios de inclusión para aplicar dicho protocolo son: tiroidectomías totales, completar tiroidectomías, ambas realizadas por el Dr. Gutiérrez y/o el Dr. Casanova. Los criterios de exclusión: bocios intratorácicos o muy extensos que precisen de una disección importante, cirugía que incluya linfadenectomías amplias (laterales), patología paratiroidea previa o concomitante, enfermedad renal, vivir a más de una hora del centro hospitalario más cercano o vivir solos, no entender la pauta de tratamiento, las indicaciones y los riesgos de alta precoz (ingreso de 24 horas). No hay límite de edad en la aplicación del protocolo. De igual modo se registran los datos demográficos, calcemias y complicaciones. El cálculo de descenso de PTHr es el mismo que en la fase previa. El sistema de medición de paratohormona

y calcemias tampoco se modifica.

En la inducción anestésica y a los 10 minutos de la tiroidectomía se obtiene muestra de sangre periférica que se manda al laboratorio de bioquímicas urgentes. Antes de una hora habitualmente, se obtienen los resultados, según el cambio del gradiente de PTH se modifica la prescripción electrónica, activando el protocolo de «tratamiento tiroidectomía total» activando «empezar ya»: Calcium Sandoz 500 mg/8h + Rocaltrol 0,5 μ gr/12h. A las 7:00 a.m se obtiene calcemia sérica urgente, si es menor de 7,4 mg/dl se instaura el mismo tratamiento antes explicado si no había sido necesario instaurarlo la tarde anterior, día de la cirugía.

Ambas fases de estudio son por tanto consecutivas, una vez elaborado el protocolo se aplica a los enfermos que se operan aplicados los criterios de inclusión/exclusión.

4.1.3. Tratamiento perioperatorio y técnica quirúrgica

Los pacientes que llegan a la consulta de cirugía son informados verbalmente del proceso al que van a ser sometidos adjuntando a esta información un tríptico con datos de la enfermedad del tiroides, tipos de intervención, complicaciones de la misma, aspectos del postoperatorio inmediato, signos de alarma y expectativa en la recuperación .

La tiroidectomía se realiza siguiendo la misma técnica por los dos cirujanos que han realizado la serie. Se accede a la celda tiroidea tras apertura por la línea media, una vez confeccionados los colgajos subcutáneos. La musculatura pretiroidea, músculos esternotiroides y esternohioides, no es seccionada. La disección es extracapsular, con ligadura selectiva y distal de los pedículos vasculares. Si se identifican las glándulas paratiroides se preservan con minuciosidad y cuidado, se identifican los nervios recurrentes, se monitoriza su actividad a lo largo de la intervención con un neuroestimulador, (NIM-Response 2.0 y 3.0, Medtronic Xomed Surgical Products, Jacksonville, EEUU). Como se ha detallado, se extraen dos muestras de

4 MATERIAL Y MÉTODOS

sangre para la determinación de PTH rápida que se envían al laboratorio. Tras la intervención el paciente pasa a la Sala de Reanimación para un primer control y a la pocas horas se traslada a la zona de hospitalización, la Unidad de Alta Resolución Quirúrgica (UARQ), donde la atención esta protocolizada en una vía clínica. La primera analítica de calcio se extrae a las 19:00 horas y se comienza con tolerancia, retirando sueroterapia y medicación intravenosa si aquella es positiva. Las siguiente muestra de sangre es obtenida a las 7:00 am y cada 12 horas hasta el alta. Cuando ésta se produce, con el informe y con la pauta de tratamiento, se adjunta una analítica que se debe de hacer en su centro de salud unos días antes de acudir a la revisión en la consulta para comprobar la calcemia y las hormonas tiroideas. En la primera consulta se valora situación clínica y se ajusta tratamiento, con reducción progresiva de la pauta de calcio + vitamina D si estuviera tomándolo, y citando con control analítico hasta poder retirar dicho tratamiento sustitutivo. Los pacientes asintomáticos, con adecuado control hormonal y de calcemias son dados de alta de la consulta, la patología oncológica se sigue según protocolo con el Servicio de Endocrinología.

4.1.4. Justificación tamaño muestral

El número de sujetos disponibles para el estudio, 328 pacientes, es suficiente para estimar las proporciones implicadas en los objetivos principales (sensibilidad y especificidad), para un nivel de confianza del 95 %, con una precisión de $\pm 3,3$ % para valores del 90 %, y una precisión de $\pm 2,4$ % para valores del 95 %, que son las sensibilidades y especificidades que se supone que se hallarán es este estudio, en base a estudios previos. Los cálculos se han realizado con el programa Granmo v.7.12 (<https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>)

4.1.5. Análisis estadístico

Para la descripción de las variables cualitativas empleamos las frecuencias absolutas y los porcentajes con sus intervalos de confianza (IC) del 95 %. En las variables cuantitativas se describieron mediante la media aritmética y la desviación estándar (DE), o bien la mediana, estimando el IC del 95 %, dependiendo de la normalidad de la distribución de la variable implicada. Se comprobó el ajuste a la distribución normal mediante el test de Kolmogorow-Smirnov. Para evaluar la correlación entre variables numéricas se empleó el coeficiente de correlación de Pearson o el de Spearman según la normalidad de las variables. En la comparación de dos grupos con respecto a una variable numérica se utilizó el test de la t de Student o el de Mann-Whitney. Para comparar dos variables cualitativas empleamos el test de Chi cuadrado o el de Fisher. Para evaluar la capacidad predictiva de las variables numérica para anticipar la variable dependiente principal, se empleó el área bajo la curva (ABC), Además se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos. Para comparar dos curvas que representan la característica operativa del receptor (COR), también denominada por sus siglas en inglés curva ROC (Receiver Operating Characteristic) se utilizó el test de DeLong. Los análisis se realizaron con los programas SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) y MedCalc (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1. Fase 1

En el periodo de estudio se intervienen en nuestro hospital por los Drs. Gutiérrez y Casanova 403 tiroidectomías totales. De éstas, 328 se consideran para el análisis tras cumplir criterios de inclusión y de exclusión.

Los datos demográficos se recogen en la tabla 5.1 y en la siguiente, tabla 5.2, se resumen los diagnósticos, tratamientos, resultados anatomopatológicos, etc. La mayor parte de las cirugías de tiroides fueron en mujeres, 273 (83 %) frente a 55 varones (17 %), la edad media fue de 54,5 (± 13) años. La indicación más frecuente de cirugía fue el bocio multinodular bilateral (BMN) 218 casos (66,3 %), el bocio nodular 42 (12,5 %) y la enfermedad de Graves-Basedow 26 (7,9 %). Tras analizar los tiroides extirpados por los anatomopatólogos el 80,5 % supusieron patología benigna y el 19,5 % maligna.

Dentro de los tumores, 62 (18,84 %) fueron cáncer papilar, 2 casos de cáncer medular. Las cirugías realizadas fueron 315 tiroidectomías totales (96 %) y se completaron hemitiroidectomías o tiroidectomías subtotales previas en 13 casos (4 %). En el postoperatorio inmediato 84 pacientes (25,6 %) presentaron hipocalcemia sintomática.

Tabla 5.1: Datos demográficos pacientes fase 1.

	N (%)	Media (de)	Mediana
EDAD (años)	328	54,5(± 13)	55
Mujer	273 (83,2)	54,6($\pm 13,1$)	55

5 RESULTADOS

Tabla 5.2: Datos diagnósticos, tratamiento, biopsia, calcemia sérica. Calcemia en mg/dl.

DIAGNÓSTICO	N (%)
Bocio multinodular	238 (72,6)
Bocio nodular	42 (12,8)
Enf.Graves-Basedow	26 (7,9)
TRATAMIENTO	N (%)
Tiroidectomía total	310 (94,5)
Completar	18 (5,5)
Linfadenectomía asociada	18 (5,5)
BIOPSIA	N (%)
Cáncer	60 (18,3)
Hiperplasia	229 (69,8)
Otros	39 (11,9)
Calcemia sérica basal (de)	9,4±0,3

mática y 29 (8,84 %) tuvieron una hipocalcemia mantenida asintomática por lo que se les administró calcio oral en relación con el criterio del cirujano y de las cifras de hipocalcemia bioquímica, para poder ser dados de alta. La media de calcio sérico preoperatorio fue de 9,36 (\pm 0,37) mg/dl, mediana y moda 9,4 mg/dl. Tenemos así tres grupos, Grupo A , 215 pacientes asintomáticos y sin calcio oral administrado, Grupo B, 84 casos con síntomas, Grupo C, 29 pacientes asintomáticos pero con calcemias en descenso o mantenidas, figura 5.1. El total de pacientes a los que se les administra tratamiento sustitutivo antes del alta fue de 113 (34,45 %), Grupo B+C. El inicio de tratamiento sustitutivo se inicia al día siguiente de la intervención en 40 casos (35,4 %), en el segundo día a 67 (59,3 %) y en el tercer día solo 6 casos (5,3 %).

En la figura 5.2 se representa el esquema de los tres grupos de enfermos su tratamiento y la estancia media en días.

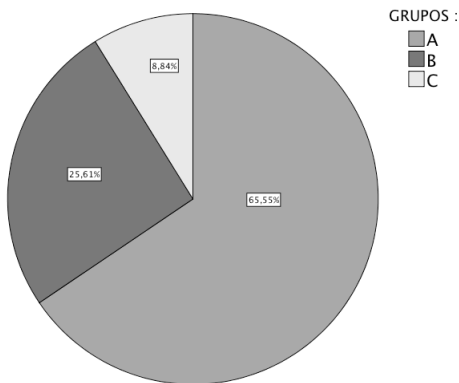


Figura 5.1: Distribución gráfica: Grupos A, asintomáticos, B, hipocalcemia sintomática y C, hipocalcemia bioquímica mantenida asintomática.

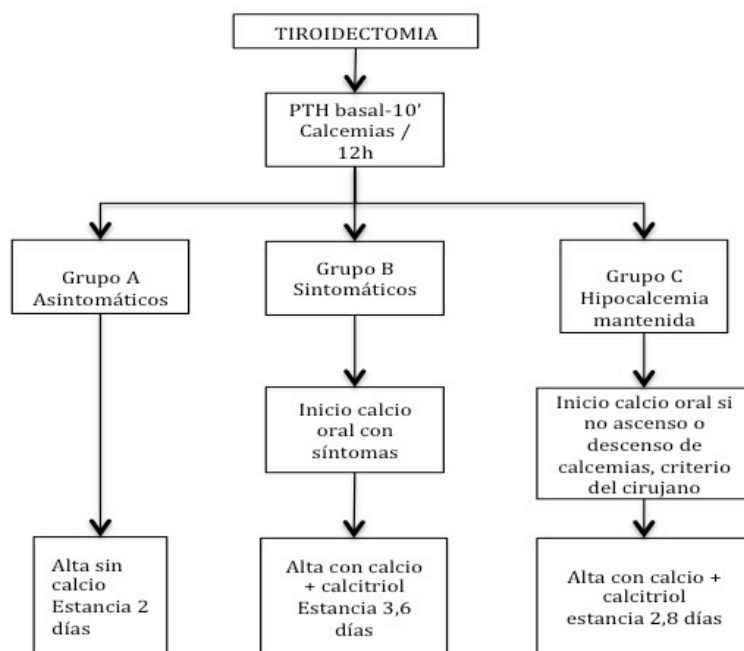


Figura 5.2: Diagrama de tratamiento y estancia en los enfermos de la fase 1, tratamiento clásico.

5 RESULTADOS

Grupo A

En el grupo de pacientes asintomáticos, 215, los datos demográficos, así como diagnósticos, tipos de intervención, linfadenectomías centrales y/o laterales, etc., se resumen en la tabla 5.3. Estos pacientes no desarrollan síntomas ni durante el ingreso ni una vez son dados de alta y la mayoría permanecen en normocalcemia o con calcemias en ascenso.

Tabla 5.3: Datos demográficos pacientes asintomáticos, grupo A.

	N
Grupo A	215
SEXO (Mujer/hombre)	178/37
EDAD (media \pm de)	55,5 (\pm 13,2)
DIAGNÓSTICO	
Bocio multinodular	164
Nódulo	21
Graves-Basedow	15
Cáncer previo	10
Otros	5
INTERVENCIÓN	
T.total	202
Completar	13
LINFADENECTOMÍA	
Central (+ lateral)	8 (2)
Lateral	2
A.PATOLÓGICA	
Hiperplasia	170
Adenoma	3
C.papilar (micro)	36 (16)
C.Folicular	0
Cancer otro	0
Tiroiditis	5
Otros	4
HIPERTIROIDISMO	28

Los valores bioquímicos fueron : PTHr pre-excisional (PTHrpre) media 91,3 pg/ml (\pm 47,1).mediana 82 pg/ml, moda 76 pg/ml; PTHr posttiroidectomía (PTHrpost) media 44,3 pg/ml (\pm 27,4), mediana 40pg/ml, moda 32 pg/ml; descenso de PTHr (%PTHr)media

48 % ($\pm 24,2$), mediana 50 %, moda 32 %, calcemia de la misma tarde la intervención (Ca1) media 7,9 mg/dl ($\pm 0,5$), mediana 8 mg/dl, moda 7,8 mg/dl; calcio a las 24h (Ca24h) media 8 mg/dl ($\pm 0,5$), mediana 8, moda 7,8 mg/dl; calcemias en la mañana del segundo día (Ca48h) media 8,1 ($\pm 0,5$), mediana 8mg/dl, moda 7,7mg/dl; en la mañana del tercer día (Ca72h) media 8,3 mg/dl ($\pm 0,8$), mediana 8,1 mg/dl, moda 7,1 mg/dl. En la tabla 5.4se recogen estos datos.

Tabla 5.4: Valores grupo pacientes asintomáticos, Grupo A.

	N	Media (de)	Mediana
Edad (años)	215	55($\pm 13,2$)	56
Calcio basal	215	9,35	9,4
PTHpre (pg/ml)	215	91,3 ($\pm 47,1$)	82
PTHp (pg/ml)	215	44,3 ($\pm 27,4$)	40
Descenso PTH (%)	215	48 ($\pm 24,2$)	50
Calcio 1 (mg/dl)	215	7,9 ($\pm 0,5$)	8
Calcio 24h (mg/dl)	215	8 ($\pm 0,4$)	8
Calcio 48h (mg/dl)	191	8,1($\pm 0,4$)	8
Calcio 3 día (mg/dl)	12	8,2 ($\pm 0,8$)	8,1
Calcio 4º día (mg/dl)	2	8	
Calcio 5º día (mg/dl)	1	8,9	

En cuanto a las complicaciones, hubo 3 infecciones de herida quirúrgica, 4 hematomas/hemorragias, 1 insuficiencia respiratoria aguda tras completar la tiroidectomía total a un paciente con parálisis recurrential previa que hizo una edema de la cuerda «sana», 2 seromas de herida drenados en urgencias, 1 parálisis y una paresia recurrential que recupera funcionalidad a los 3 meses. Hubo un reingreso, por fiebre de foco desconocido. Cuatro reintervenciones, dos para lavado y drenaje de infecciones de herida quirúrgica, 2 para drenaje de hematomas cervicales en las primeras 24h postintervención. No existe ningún caso de hipoparatiroidismo permanente.

5 RESULTADOS

Grupo B

En este grupo de 84 pacientes, los datos demográficos, diagnósticos etc., se recogen en la tabla 5.5. Todos ellos debutaron con síntomas antes del alta y alguno, a pesar de recibir tratamiento durante y a posterior al ingreso, acudieron a urgencias por presentar clínica de hipocalcemia.

Tabla 5.5: Datos demográficos pacientes sintomáticos, grupo B

	N
Grupo B	84
SEXO (Mujer/hombre)	74/10
EDAD (media±de)	50,9(± 12,3)
DIAGNÓSTICO	
Bocio multinodular	54
Nódulo	15
Graves-Basedow	8
Cáncer previo	4
Otros	3
INTERVENCIÓN	
T.total	79
Completar	5
LINFADENECTOMÍA	
Central (+ lateral)	10 (4)
Lateral	1
A.PATOLÓGICA	
Hiperplasia	57
Adenoma	1
C.papilar (micro)	19 (8)
C.Folicular	0
Cáncer otro	2
Tiroiditis	4
Otros	1
HIPERTIROIDISMO	9

En este grupo, la media de PTHrpre fue de 97,6 (±51,5) pg/ml mediana 85 pg/ml, moda 99 pg/ml, mínimo y máximo 25-341 pg/ml. En cuanto a la PTHrp la media fue de 15,1 (± 9,5) pg/ml, mediana de 12 pg/ml, moda de 12 pg/ml, rango 5,2-56 pg/ml. Para el descenso de PTHr la media es de 82,2 (± 12,2) %, la mediana 85,7 %, la moda

83,3 %, min-max 16,4-94,3 %. La calcemia de la tarde de la intervención, 84 casos, tiene una media de $7,7(\pm 0,5)$ mg/dl, mediana 7,7mg/dl, moda 7,1 mg/dl, min-max 6,6-9mg/dl. La calcemia del día siguiente (Ca24h) 82 casos, tiene una media de $7,1 (\pm 0,5)$ mg/dl, mediana 7 mg/dl, moda 7,1 mg/dl. La calcemia en la mañana del segundo día postoperatorio (Ca48h), 81 casos, tiene una media de $7 (\pm 0,6)$ mg/dl, mediana 7 mg/dl, moda 7,1 mg/dl. Calcio del tercer día (Ca72h), 63 casos, media $7,2 (\pm 0,6)$ mg/dl, mediana 7,3 mg/dl, moda 7,1mg/dl. En el cuarto día de estancia (Ca4º día)), 27 casos, la media es de $7,4(\pm 0,6)$ mg/dl, mediana 7,4 mg/dl, moda 7 mg/dl. En el 5º día (Ca5º día), 12 casos, la media es de $7,6 (\pm 0,6)$ mg/dl, mediana 7,5 mg/dl, moda 6,8 mg/dl. En el 6º (Ca 6º día) día, 6 casos, la media es de $7,9 (\pm 0,8)$ mg/dl, mediana 7,7 mg/dl, moda 7,2 mg/dl. Los datos se exponen en la tabla 5.6:

Tabla 5.6: Tabla de frecuencias bioquímicas grupo sintomáticos, B.

Tiempo muestra	N	Media (de)	Mediana
Calcio basal	84	$9,4(\pm 0,4)$	9,4
PTHrpre (pg/ml)	84	$97,6(\pm 51,5)$	85
PTHrpost (pg/ml)	84	$15,1(\pm 9,5)$	12
Descenso PTH (%)	84	$82,2(\pm 12,2)$	85,7
Calcio 1 (mg/dl)	84	$7,7(\pm 0,5)$	7,7
Calcio 24h (mg/dl)	84	$7,1 (\pm 0,5)$	7
Calcio 48h (mg/dl)	81	$7(\pm 0,6)$	7
Calcio 3 día (mg/dl)	64	$7,2(\pm 0,6)$	7,3
Calcio 4º día (mg/dl)	27	$7,3 (\pm 0,6)$	7,3
Calcio 5º día (mg/dl)	12	$7,4(\pm 0,6)$	7,4
Calcio 6º día (mg/dl)	6	$7,9(\pm 0,8)$	7,7
Calcio 7º día (mg/dl)	1	$6,8(\pm 0)$	6,8

En los diagramas de cajas 5.3 y 5.4 se pueden apreciar la diferencia de distribución entre los pacientes asintomáticos y los sintomáticos en cuanto al descenso de PTHr y las calcemias a las 24 horas.

5 RESULTADOS

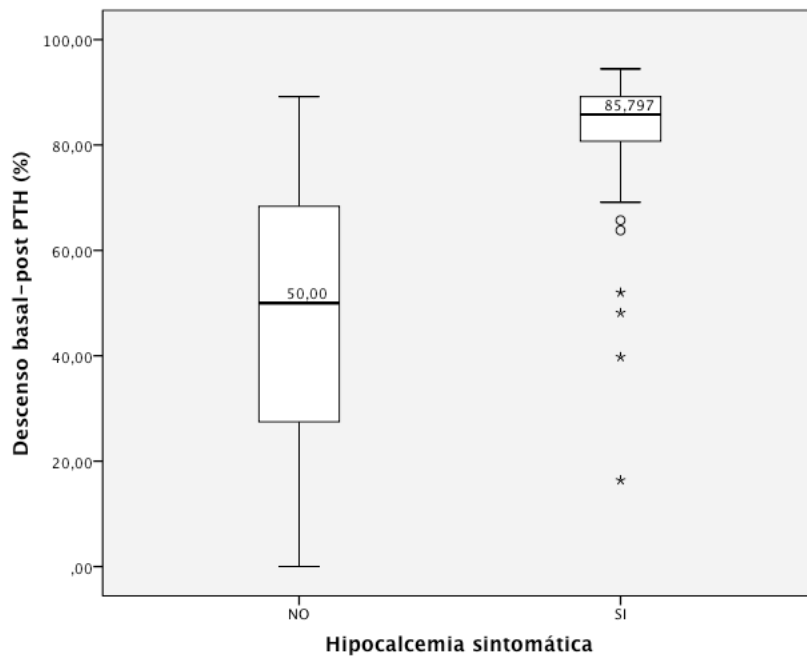


Figura 5.3: Diagrama de cajas descenso de PTHr e hipocalcemia sintomática Grupos A y B.

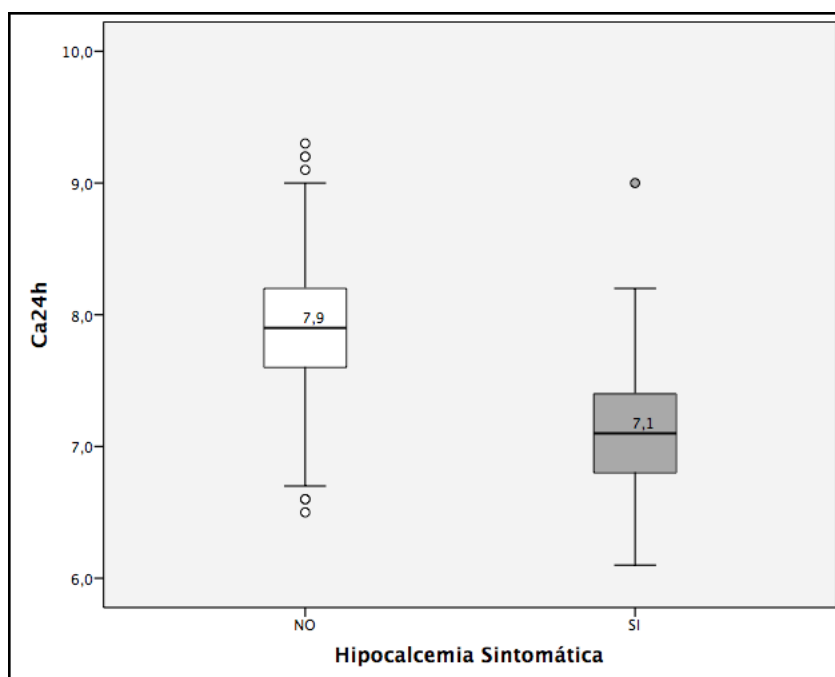


Figura 5.4: Diagrama de cajas, Grupo B y Ca24h. .

En cuanto a las complicaciones: una infección de herida , un hematoma de herida, 1 parálisis recurrencial. En 20 casos se precisó calcio intravenoso por tetania (contracción carpopedal en el contexto de hipocalcemia clínica progresiva). En cuanto a los reingresos hubo cuatro, todos por hipocalcemia sintomática (pacientes con tratamiento con calcio al alta). No hubo en este grupo ninguna reintervención. Hay 10 casos hipoparatiroidismo permanente (11,9 % de este grupo).

Grupo C

Pacientes que presentan una hipocalcemia bioquímica progresiva y descendente aunque durante el ingreso no desarrollan parestesias ni otro signo clínico compatible con cifras bajas de calcemia. Las frecuencias de este grupo de 29 tiroidectomías se exponen en la tabla 5.7.

En estos 29 casos los valores bioquímicos obtenidos se adjuntan en la tabla 5.8, la media de PTHrpre es de 97,6(\pm 51), de PPTHr 15,1(\pm 9,5), del descenso de PTHr es de 82,2 (\pm 12,2), la media de la calcemia a partir del primer día postoperatorio es de 7,4 (\pm 0,4) mg/dl en el primer día postquirúrgico; de 7,2 (\pm 0,4) mg/dl en el 2º día; 7,3 (\pm 0,4) mg/dl en el 3º día; 7,4(\pm 0,4) mg/dl en el 4º y 8,5 mg/dl en el 5º día de ingreso. Solo tres casos tienen una calcemia superior a 8 mg/dl.

5 RESULTADOS

Tabla 5.7: Datos demográficos pacientes asintomáticos con tratamiento con calcio, Grupo C

	N
Grupo C	29
SEXO (Mujer/hombre)	21/8
EDAD (media \pm DT)	57,2(\pm 12,4)
DIAGNOSTICO	
Bocio multinodular	20
Nódulo	6
Graves-Basedow	3
Cáncer previo	0
Otros	0
INTERVENCIÓN	
T.total	26
Completar	3
LINFADENECTOMÍA	
Central (+ lateral)	2 (1)
Lateral	0
A.PATOLOGICA	
Hiperplasia	22
Adenoma	1
C.papilar (micro)	6 (1)
C.Folicular	0
Cancer otro	0
Tiroiditis	0
Otros	0
HIPERTIROIDISMO	6

Tabla 5.8: Tabla de frecuencias bioquímicas Grupo C.

	N	Media (\pm de)	Mediana
Edad (años)	29	50,9(\pm 12,3)	51
Calcio basal	29	9,4(\pm 0,3)	9,4
PTHpre	29	97,6(\pm 51)	85
PTHp	29	19,7(\pm 10,7)	12
Descenso PTH	29	80,3(\pm 34,4)	85,7
Ca1 mg/dl	29	7,8 (\pm 0,6)	7,9
Ca 24h mg/dl	29	7,4 (\pm 0,6)	7,4
Ca 48h mg/dl	28	7,2 (\pm 0,4)	7,2
Ca 3 día mg/dl	12	7,3 (\pm 0,4)	7,3
Calcio 4º día (mg/dl)	5	7,6 (\pm 0,4)	7,7
Calcio 5º día (mg/dl)	1	8,5	8,5

En este grupo las complicaciones se reducen a un hematoma que requirió reintervención, un reingreso por hipocalcemia sintomática y un caso de hipoparatiroidismo permanente (que no es el mismo paciente que reingreso por hipocalcemia clínica). Un caso precisó de calcio intravenoso por hipocalcemia bioquímica mantenida aunque sin síntomas durante el ingreso.

Análisis de pacientes con hipocalcemia mantenida (Grupo B+C)

Los 113 pacientes que presentan hipocalcemia mantenida con o sin clínica y que precisan de tratamiento sustitutivo de calcio oral, es decir los 84 del Grupo B más los 29 del Grupo C, Grupo B+C, presentan los siguientes datos, tabla 5.9 :

5 RESULTADOS

Tabla 5.9: Datos demográficos pacientes con calcio al alta, grupo B+C.

	N
Grupo B+C	113
SEXO (Mujer/hombre)	95/18
EDAD (media \pm DT)	52,5(\pm 12,6)
DIAGNÓSTICO	
Bocio multinodular	74
Nódulo	21
Graves-Basedow	11
Cáncer previo	4
Otros	3
INTERVENCIÓN	
T.total	108
Completar	5
LINFADENECTOMÍA	
Central (+ lateral)	17
Lateral	1
A.PATOLOGICA	
Hiperplasia	79
Adenoma	2
C.papilar (micro)	26 (9)
C.Folicular	0
Cancer otro	2
Tiroiditis	4
Otros	0
HIPERTIROIDISMO	15

En cuanto a los datos analíticos se representan en la tabla 5.10

Tabla 5.10: Tabla de frecuencias Grupos B+C.

	Media (\pm DT)	Mediana
Calcio basal	9,4(\pm 0,4)	9,3
PTHpre	93,2(\pm 48)	82
PTHp	16,3(\pm 10)	12
Descenso PTH	79,8(\pm 13,7)	84,7
Ca1 mg/dl	7,7 (\pm 0,5)	7,7
Ca24h mg/dl	7,1 (\pm 0,5)	7,1
Ca48h mg/dl	7 (\pm 0,5)	7
Ca72h mg/dl	7,3 (\pm 0,5)	7,3

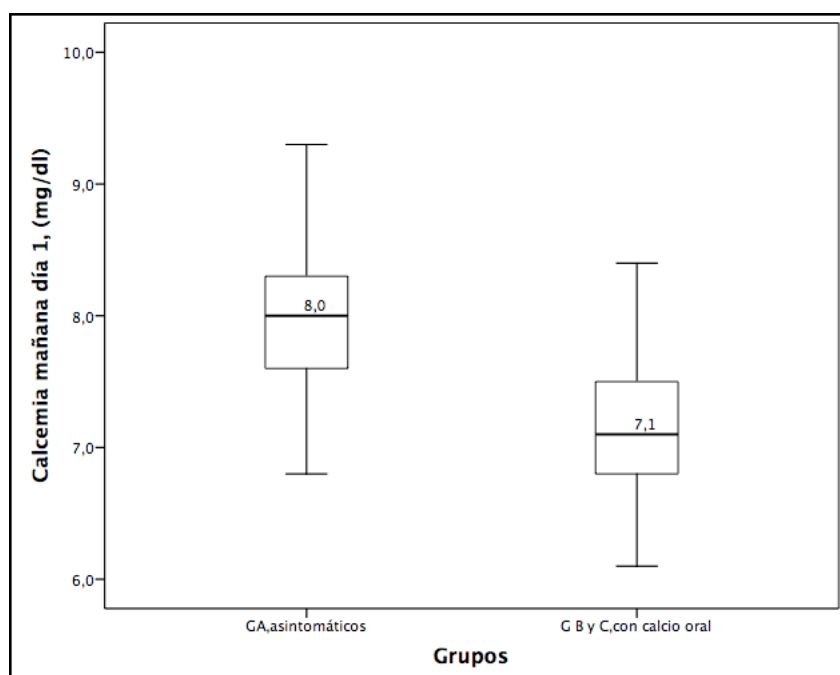


Figura 5.5: Diagrama de cajas calcemia mañana día 1, Ca24h. Grupo A vs Grupos B+C

La distribución del Ca24h y del descenso de PTHr de los pacientes del Grupo A con respecto de este grupo conjunto de pacientes se refleja en el siguiente diagrama de cajas 5.5 y 5.6. Las medianas de ambos parámetros bioquímicos son significativamente diferentes, $p < 0,001$.

Como se aprecia, de nuevo hay una gran diferencia entre los pacientes que precisan calcio y los que no en cuanto al descenso de PTHr. La diferencia es también estadísticamente significativa, $p < 0,001$. Además, como es de esperar, los valores son parejos a los del grupo con síntomas, 85 vs 85,7 pg/ml.

5.1.1. Control postoperatorio del tratamiento con calcio

Como se ha explicado anteriormente, estos pacientes son controlados en la consulta para ,mediante las bioquímicas y los síntomas se vaya suspendiendo el calcio y el calcitriol paulatinamente. La media de meses naturales hasta que se suspende

5 RESULTADOS

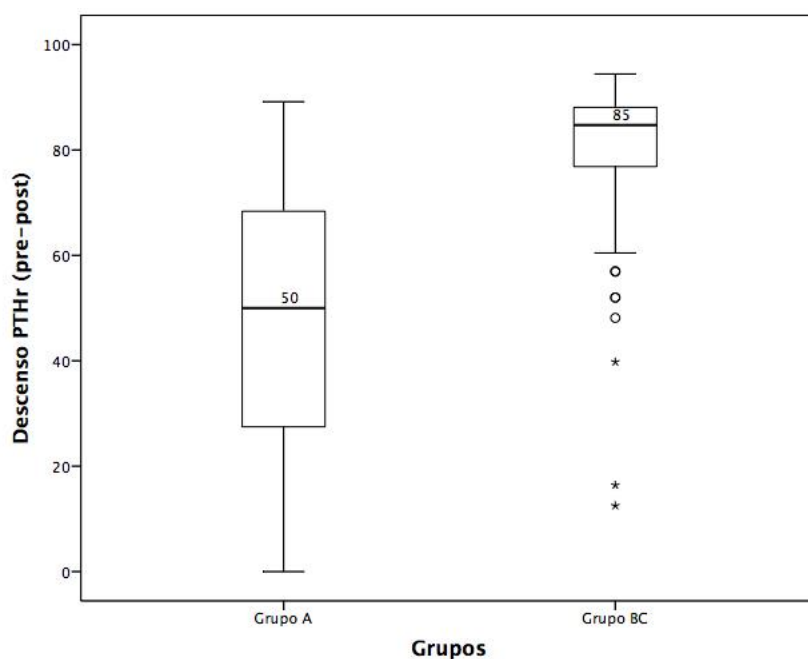


Figura 5.6: Diagrama de cajas descenso de PTH Grupo A vs Grupo B+C

el calcio se detalla en la tabla 5.11

Tabla 5.11: Tiempos fin tratamiento calcio oral.

	Media	Mediana
Fin tratamiento (meses)	3,4±2,5	3

5.1.2. Análisis PTH rápida tras extirpación tiroidea (PTHrpost)

PTHrpost .Grupo A vs Grupo B

El valor absoluto de la PTHrpost a los 10 minutos de la extirpación de la pieza, tiene un área bajo la curva (ABC) de 0,89 en su relación con la hipocalcemia sintomática, figura 5.7. Como se ha descrito anteriormente la media de esta PTHr en los casos sintomáticos es de 15,1(± 9,5) pg/ml.

Según ésta, la sensibilidad del 100 % se obtendría con un valor de PTH postoperatorio de 56,1 pg/ml. Estableciendo varios puntos de corte aleatorios de esta variable,

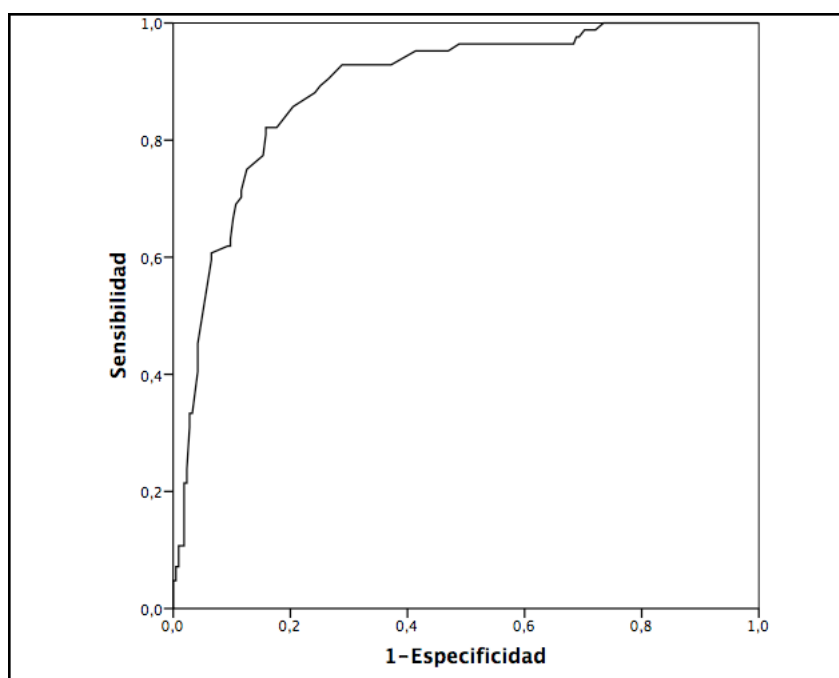


Figura 5.7: Curva COR PTHp e hipocalcemia sintomática.

basados en publicaciones previas y las medias obtenidas, analizando solo el Grupo A vs Grupo B (299 casos) tenemos:

1. **Punto de corte PTHp 10 pg/ml:** 32 casos de 299 (10,7 %) tienen menos de 10 pg/ml. De estos, 26 (81,2 %) tienen síntomas. Se describen los datos en la tabla 5.12 resultando de una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, para la hipocalcemia sintomática de 31 %, 97,2 %, 81,2 % y 78,3 %.
2. **Punto de corte PTHp 12 pg/ml:** 64 casos de 299 (21,6 %) tienen menos de 12 pg/ml. De estos, 50 tienen síntomas. En la tabla 5.12 se detallan la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, para la hipocalcemia sintomática
3. **Punto de corte PTHp 15 pg/ml:** 81 casos de 299 (27,1 %) tienen menos de 15 pg/ml. Resultando de una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la hipocalcemia sintomática que se expone en la tabla 5.12.

5 RESULTADOS

Tabla 5.12: Cortes de PTHrp, con la S,E, VPP, VPN, falso positivo (FP) y falso negativo (FN) en los pacientes con hipocalcemia sintomática, Grupos A y B.

	Corte PTHp		
	PTHp 10	PTHp 12	PTHp15
N	32	64	81
S (%)	31	59,5	69
E (%)	97,2	93,5	89,3
VPP (%)	81,2	78,1	71,6
VPN (%)	78,3	85,5	89,3
FP (% en el corte)	6 (18,8)	14 (21,9)	26 (11,9)
FN (% en el corte)	58 (21,7)	34 (14,5)	23 (28,4)

Ninguno de los cortes consigue una sensibilidad del 100 % para detectar enfermos que desarrollen hipocalcemia sintomática. La más alta la proporciona el corte de PTHp 15pg/ml con 69 %, con una proporción de casos tratados innecesariamente de 11,9 % y sin tratar con riesgo potencial un 28,4 % como se aprecia en la tabla 5.12.

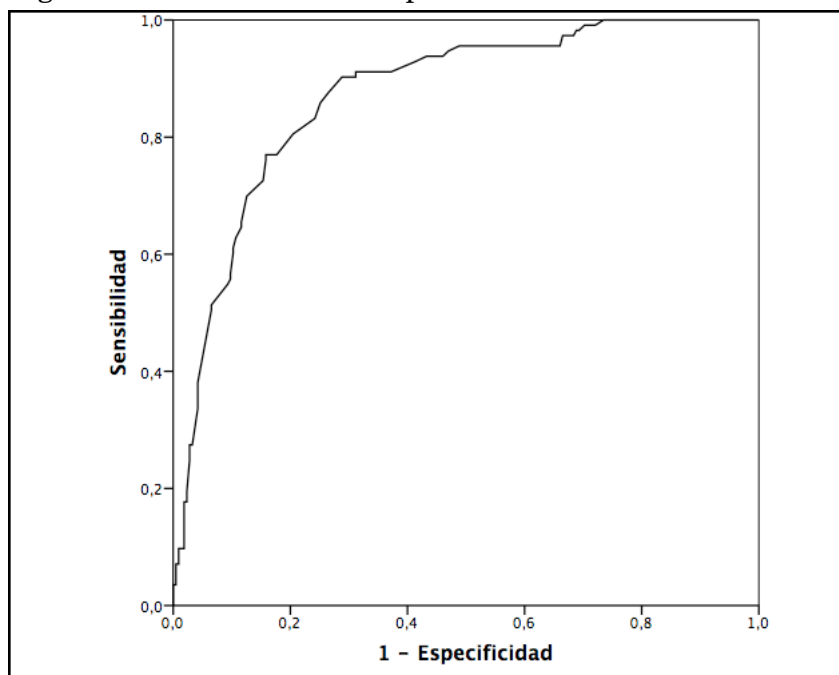
PTHrpost. Grupo A vs Grupo B+C

Esta PTHrpost, en relación con todos los casos con hipocalcemia (Grupo B+C), presenta una curva COR con un ABC de 0,86 como se puede ver en la figura 5.8. Como se ha mencionado anteriormente, la media de la PTHrpost en estos pacientes es de 16,3 (± 10).

En los puntos de corte tenemos los siguientes valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo:

1. **Punto de corte PTHrpost 10 pg/ml:** 34 casos de 328 (10,4 %) tienen menos de 10 pg/ml. De éstos, 26 (76,5,5 %) tienen síntomas. Se describen los datos en la tabla 5.8 resultando de una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, para la hipocalcemia sintomática de 24,8 %, 97,2 %, 82,4 % y 71,1 % .
2. **Punto de corte PTHrpost 12 pg/ml:** 71 casos de 328 (21,6 %) tienen menos de 12 pg/ml. De estos, 57 tienen síntomas. En la tabla 5.8 se detallan la

Figura 5.8: Curva COR PTHrpost en los casos con calcio oral al alta (Grupos B+C)



sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

3. **Punto de corte PTHrpost 15 pg/ml:** 94 casos de 328 (28,7 %) tienen menos de 15 pg/ml. Resultando de una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para el tratamiento con calcio oral que se describe en la tabla 5.8.

Tampoco hay ningún corte que se acerque a una sensibilidad del 100 %. La más alta resulta del corte de 15 pg/ml. Sin embargo tiene un valor bajo, 62,8 %, con 17,9 % de casos con riesgo de necesitar calcio oral pero no administrándoselo (falsos negativos), y un 24,5 % de casos innecesariamente tratados (falsos positivos).

También podemos apreciar que las diferencias entre los datos obtenidos del Grupo B y del Grupo B+C son mínimas.

5 RESULTADOS

Tabla 5.13: Cortes de PTHrpost, con la S,E, VPP, VPN, falso positivo (FP) y falso negativo (FN) en pacientes con calcio oral al alta (Grupo B+C)

	Corte PTHp		
	PTHp 10	PTHp 12	PTHp15
N	34	71	94
S (%)	24,8	50,4	62,8
E (%)	97,2	93,5	89,3
VPP (%)	82,4	80,3	75,5
VPN (%)	71,1	78,2	82,1
FP (% en el corte)	6 (2,8)	14 (19,7)	23 (24,5)
FN (% en el corte)	85 (75,2)	56 (21,8)	42 (17,9)

5.1.3. Análisis descenso de PTH intacta rápida (basal - 10 minutos tras extirpación tiroidea)

Gradiente de descenso en el Grupo B La siguiente variable sujeta a análisis es el gradiente de descenso de PTHr, pre y postextirpación. Las diferencias entre los dos grupos se detallan en la tabla 5.14

En relación con el Grupo B, el área bajo de la curva (ABC) es de 0,9 5.9. El punto con mayor sensibilidad sería un descenso del 15,66 %, solo hay 25 casos (7,6 %) con un descenso inferior a ese punto.

En relación con los puntos de corte de descenso tenemos:

1. Descenso 60 %: casos 161 (53,8 %): S 95,2 %, E 62,3 %, VPP 49,7 %, VPN 97,1 %. Hay 81 FP y 4 FN.
2. Descenso 65 %: 169 casos (51,5 %): S 94 %, E 63 %, VPP 46,7 %, VPN 96,9 %. Hay 90 FP y 5 FN.
3. Descenso 70 %: 148 casos. S 90,5 %, E 70,5 %, VPP 51,4 % y VPN 95,6 %. Hay 72 FP y 8 FN.
4. Descenso 80 %: 106 casos. S 77,4 %. E 83,2 %, VPP 61,3 y VPN 91,4. Hay 41 FP y 19 FN.

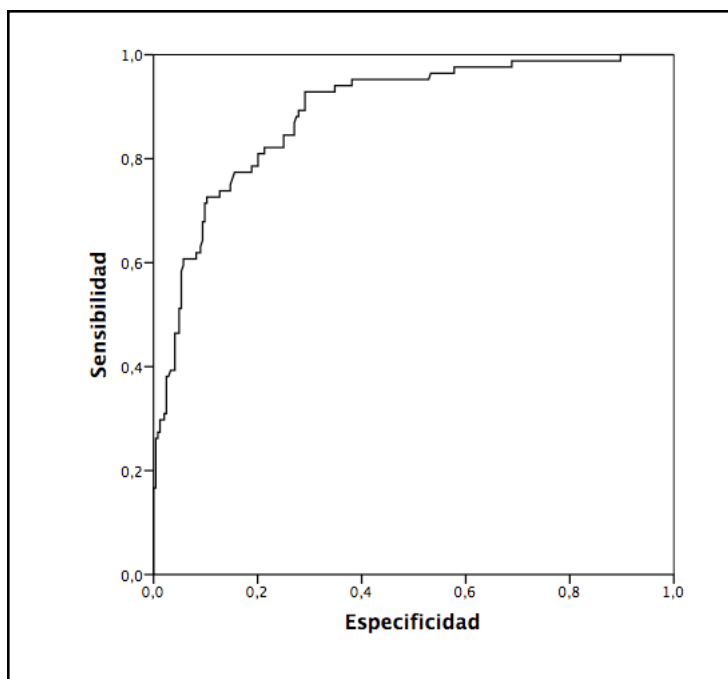


Figura 5.9: Curva COR descenso de PTH y grupo B, sintomáticos.

Los datos se resumen en la tabla 5.14

La mayor sensibilidad se tiene en descensos mayores de 60 % incluyendo también el mayor número de casos. Con este punto se sobretrataría a un 50,3 %, con un descenso de 65 % a un 53,3 %, con un 70 % a un 48 % y con un corte de más del 80 % a un 38,7 %. Por contra el porcentaje de pacientes que tendrían síntomas a pesar de no ser positivos en el test, es decir, falsos positivos, sería de: 2,8 % (4 casos) para el de 60 %, 3,3 % (5 casos) para el de 65 %, 4,7 % (8 casos) para el de 70 %, y un 9,2 % (19 casos) para el de 80 %. Ninguno de los cortes consigue una sensibilidad del 100 %.

Gradiente de descenso en el Grupo B+C

Si analizamos los pacientes con hipocalcemia mantenida que precisan calcio oral tenemos que la curva COR tiene un área bajo la curva de 0,87, figura 5.10

5 RESULTADOS

Tabla 5.14: Puntos de corte de descenso de PTH y su respectiva S, E, VPP y VPN en pacientes sintomáticos, Grupos A y B.

	Puntos de corte descenso PTH			
	60 %	65 %	70 %	80 %
N	161	145	128	93
S	95,2	94	90,5	77,4
E	62,3	69,3	75,8	87
VPP	49,7	54,5	59,4	69,9
VPN	97,1	96,8	95,3	90,8
FP (% en el corte)	81 (50)	66 (45,5)	52(40,6)	28(30,1)
FN(% en el corte)	4 (2,9)	5(3,3)	8(4,7)	19(9,2)

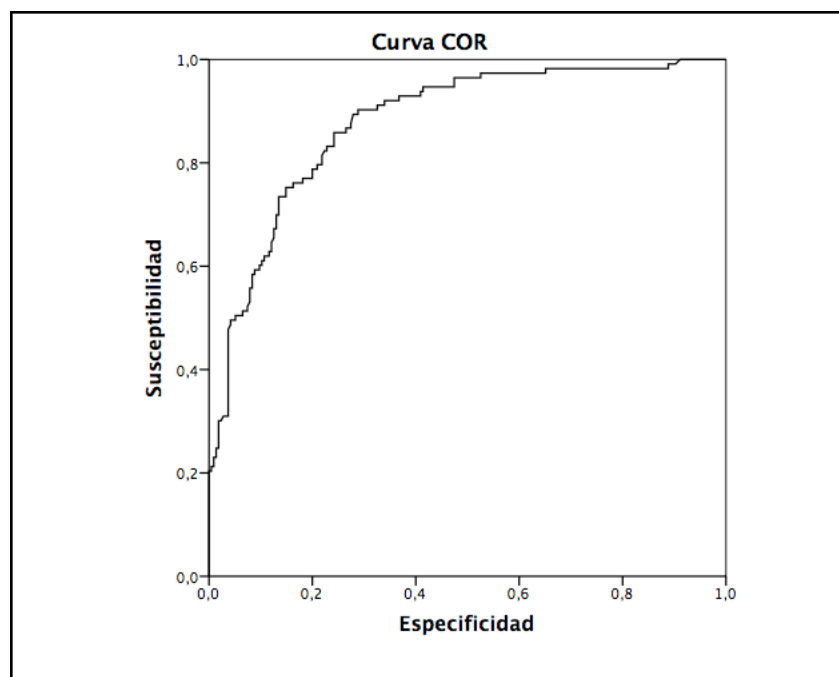


Figura 5.10: Curva COR descenso de PTH y casos con Ca oral, Grupo B+C.

Respecto de los valores de corte tenemos los siguientes datos :

- Descenso 60 %: 186 casos (56,7 %): S 95,2 %, E 56,6 %, VPP 43 %, VPN 97,2 %. Hay 106 FP y 4 FN.
- Descenso 65 %: 169 casos (51,5 %): S 94 %, E 63 %, VPP 46,7 %, VPN 96,9 %. Hay 90 FP y 5 FN.
- Descenso 70 %: 148 casos (45,1 %). S 90,5 %, E 70,5 %, VPP 51,4 % y VPN 95,6 %. Hay 72 FP y 8 FN.
- Descenso 80 %: 106 casos. S 77,4 %. E 83,2 %, VPP 61,3 y VPN 91,4. Hay 41 FP y 19 FN.

Los datos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 5.15: Puntos de corte descenso PTH y su respectiva S, E, VPP y VPN en Grupo B+C en relación con tratamiento con calcio oral.

	Puntos de Corte PTH			
	60 %	65 %	70 %	80 %
N	186	168	147	105
S	92,9	90,3	84,1	68,1
E	62,3	69,3	74,8	87
VPP	56,5	60,7	64,6	73,3
VPN	94,4	93,1	90,1	83,9
FP (% en el corte)	81 (65,5)	66 (39,3)	52 (35,4)	28(26,7)
FN (% en el corte)	8 (5,6)	11 (6,9)	18 (9,9)	36 (16,1)

Como vemos el punto de más alta sensibilidad es el de 60 % como ocurría anteriormente con el grupo B. Tiene este corte el mayor número de falsos positivos (81) y el menor de falsos negativos (8).

5.1.4. Análisis de las calcemias postoperatorias a las 24 horas

La calcemia del mismo día de la intervención, a las 19:00 de la tarde, tiene un valor relativo por las posibles interferencias con la sueroterapia perioperatoria por

5 RESULTADOS

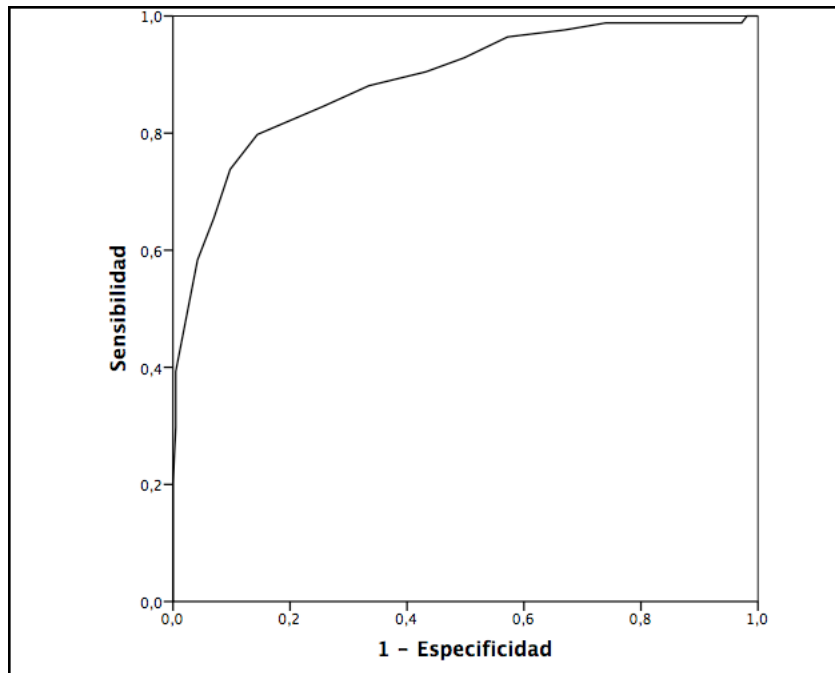


Figura 5.11: Curva COR Ca24h y Grupo AB.

lo que su utilidad es relativa y sesgada.

La calcemia de las 24 horas, obtenida a las 7:00 am durante el ingreso, es la que nos interesa dado que el objetivo es hacer un programa de estancia corta de 24h. Las diferentes calcemias en los tres grupos de pacientes se detallan en la tabla 5.16

Tabla 5.16: Calcemias de todos los grupos a las 24h posttiroidectomía.

Grupo	Ca24h (mg/dl)	
	Media (\pm desviación típica)	Mediana
A	8 (\pm 0,5)	8
B	7,1 (\pm 0,5)	7
C	7,4 (\pm 0,4)	7,4
B+C	7,2 (\pm 0,4)	7,1

La curva COR se puede ver en la figura 5.11, el ABC de la calcemia a las 24h en relación con la hipocalcemia sintomática es de 0,9.

Puntos de corte calcemias a las 24h en Grupo B

En vista de las medias se calculan S, E, VPP y VPN de los puntos de corte 7,1mg/dl, 7,2 mg/dl, 7,3 y 7,4mg/dl en la relación con la hipocalcemia sintomática. Los datos se resumen la tabla 5.17

Tabla 5.17: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes hipocalcémicos sintomáticos.

Calcemia 24h (mg/dl)	7,1	7,2	7,3	7,4
N	58	70	83	98
S (%)	58,3	65,5	73,8	79,8
E (%)	95,8	93	90,2	85,6
VPP (%)	84,5	78,6	74,7	68,4
VPN (%)	85,5	87,3	89,8	91,5
FP (% en corte)	9 (15,5)	15 (21,4)	21 (25,3)	31 (31,6)
FN	35 (14,5)	29 (12,7)	22 (10,2)	17 (20,2)

Como se ve, el punto con la sensibilidad más alta es 7,4 mg/dl (79,8 %), es también el punto de corte con mayor VPN (91,5 %) pero el que menor E y VPP tiene 85,6 y 68,4 % respectivamente.

Calcemia a las 24h en Grupo B+C.

Los valores se resumen en la siguiente tabla 5.18

En este grupo, los patrones se repiten con el anterior (Grupo B), la sensibilidad

Tabla 5.18: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes con tratamiento oral sustitutivo.

Calcemia 24h (mg/dl)	7,1	7,2	7,3	7,4
N	70	82	97	114
S (%)	58,3	59,3	67,3	73,5
E (%)	91,4	93	90,2	85,6
VPP (%)	70	81,7	78,4	72,8
VPN (%)	86,4	81,3	84	86
FP (% en corte)	21 (30)	15 (18,3)	21 (21,6)	31 (27,2)
FN (% en corte)	35 (13,6)	46 (18,7)	37 (16)	30 (14)

5 RESULTADOS

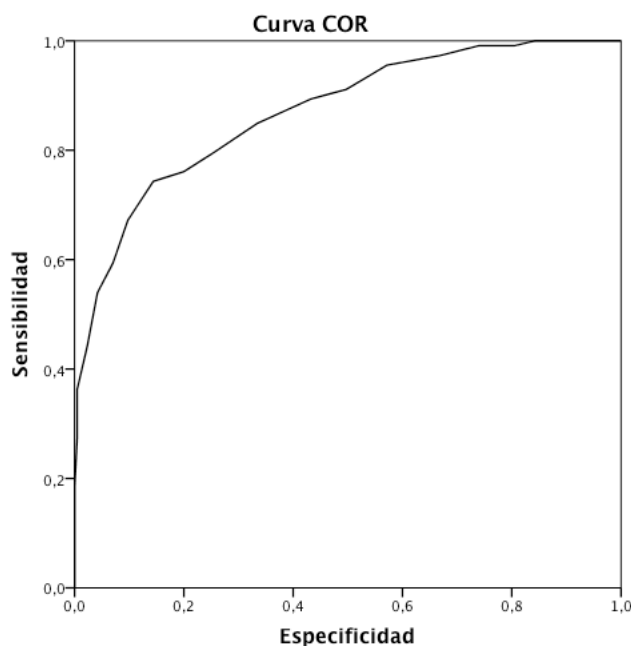


Figura 5.12: Curva ROC Ca24h en Grupos B+C.

más alta es la que da el corte de calcemia de 7,4 mg/dl, con el mayor número de falsos positivos pero el menor de negativos.

La curva COR se puede ver en la figura , el ABC de la calcemia a las 24h en relación con la hipocalcemia con tratamiento con calcio es de 0,87.

Análisis de los puntos de corte de descenso de PTHr con las calcemia de los falsos negativos

Se analizan también las medias de las calcemias de los falsos negativos de los puntos de corte de los descensos de PTHr en el Grupo B, tabla 5.19. Las cifras de calcio coinciden con las analizadas como puntos de corte de calcemias a las 24h en los casos con hipocalcemia sintomática que son los que interesa detectar.

Son todas ellas inferiores a 7,4 mg/dl. Así mismo como hemos visto en la tabla de las calcemias del Grupo C, tabla 5.8, la media del Ca24h es de 7,4 mg/dl. Podemos

Tabla 5.19: Calcemias 24h en los falsos negativos de los puntos de corte de descenso de PTH en casos sintomáticos.

Corte %↓ PTH	N	Media Ca24h(mg/dl)	Mediana
60	4	7 ($\pm 0,4$)	7,2
65	5	7,1 ($\pm 0,3$)	7,2
70	8	7,3 ($\pm 0,5$)	7,2
80	19	7,2 ($\pm 0,4$)	7,1

inferir que este valor es un punto discriminativo para detectar pacientes en riesgo de hipocalcemia sintomática aunque con una sensibilidad baja. Por si sola no es una variable que se ajuste a las necesidades de la prueba o test requeridas para el objetivo, pues dejaría sin tratar un 20,2 % de pacientes dados de alta con riesgo de hipocalcemia (FN de hipocalcemia), una cifra demasiado alta.

5.1.5. Asociación de variables

Para buscar una sensibilidad lo más cercana al 100 %, (para así, no dejar enfermos potenciales sin tratar), estudiamos la asociación de la variables que hemos analizado previamente.

PTHrpost y descenso de PTHr en Grupo B

Como hemos visto en las tablas de PTHrpost Cortes de PTHrp, con la S,E, VPP, VPN, falso positivo (FP) y falso negativo (FN) en los pacientes con hipocalcemia sintomática, Grupos A y B la sensibilidad es muy baja. Asociamos los cortes de PTHrpost con mayor sensibilidad a los cortes de descenso de PTH que también tengan la mayor sensibilidad.

1. Corte de PTHrpost de 15 pg/ml :

Como vemos no hay diferencias importantes entre los diferentes cortes, tampoco se llega a una sensibilidad del 100 %. Además sigue existiendo una tasa de falsos positivos y negativos alta.

5 RESULTADOS

Tabla 5.20: Variable PTHrpost 15pg/ml + descensos de PTH en relación con la hipocalcemia sintomática; Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes del Grupo B.

	% Descenso PTHr			
	60	65	70	80
N	79	78	74	66
S (%)	67,9	67,9	66,7	61,9
E (%)	89,8	90,2	91,6	93,5
VPP (%)	72,2	73,1	75,7	78,8
VPN (%)	87,7	87,8	87,6	86,3
FP (% en el corte)	22 (27,8)	21 (26,9)	18 (24,3)	14 (21,2)
FN (% en el corte)	27 (12,3)	27 (12,2)	28 (12,4)	32 (13,7)

Tabla 5.21: Variable PTHp15 + descensos de PTH en relación con todos los pacientes con calcio oral al alta, Grupos ABC, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, falsos positivos y falsos negativos.

	%PTHr			
	60	65	70	80
N	92	91	85	74
S (%)	67,9	67,9	66,7	61,9
E (%)	85,7	86,1	88,1	91
VPP (%)	62	62,6	65,9	70,3
VPN (%)	88,6	88,6	88,5	87,4
FP (% en el corte)	35 (38)	34 (37,4)	29 (34,1)	22 (29,7)
FN (% en el corte)	27 (11,4)	27 (11,4)	28 (11,5)	32 (12,6)

PTHrpost y descenso de PTH en Grupo B+C

Los valores de este grupo de pacientes se resumen en la siguiente tabla 5.21

Como se ve, los valores no son sustancialmente diferentes pero tampoco ninguno llega al 100 % de sensibilidad.

PTHrpost y Calcemia 24h en Grupo B

El punto de corte PTHrpost de 15pg/ml asociada a las calcemia del día siguiente de la cirugía que más sensibilidad tenía, 7,4mg/dl, tabla Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes hipocalcémicos sintomáticos, en relación con

la hipocalcemia sintomática, presenta los siguientes valores de S, E, VPP, VPN, FP y FN:

Tabla 5.22: PTHp15 + Ca24h < 7,4 mg/dl en relación a la hipocalcemia sintomática.

	PTHrpost <15 + Ca24h < 7,4mg/dl
N	62
S(%)	56
E(%)	93,9
VPP(%)	75,8
VPN(%)	86,1
FP	15(24,2)
FN	37(13,9)

La asociación de estas dos variables también muestra una sensibilidad muy baja.

PTHrpost y Calcemia 24h en Grupo B+C

Asociando los mismos valores pero para el grupo con hipocalcemia que precisa de calcio oral tenemos los siguientes resultados en cuanto a sensibilidad, especificidad, falsos negativos, etc., tabla 5.23.

Tabla 5.23: PTHrpost 15 + Ca 24h 7,4 mg/dl en relación a todos los pacientes con tratamiento con calcio, Grupo BC.

	PTHrpost <15 + Ca24h < 7,4mg/dl
N	62
S(%)	48,7
E(%)	96,7
VPP(%)	88,7
VPN(%)	78,2
FP	7 (11,3)
FN	58 (21,8)

De nuevo, no se consigue una sensibilidad cercana al 100 %.

5 RESULTADOS

Asociación del descenso de PTHr y Calcemia a las 24h de 7,4mg/dl en Grupo

B

La relación entre los puntos de corte de descenso de PTHr y el corte de calcemia a las 24h muestra los siguientes valores, tabla 5.24

Tabla 5.24: Descenso de PTH y calcemia a las 24h igual o menor a 7,4mg/dl. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes con tratamiento con calcio, Grupos A, B y C.

	Descensos de PTH (%) + Ca24h <7,4mg/ml			
	>60	>65	>70	>80
N	176	165	151	131
S(%)	100	100	97,6	95,2
E(%)	57,2	62,3	67,9	76,3
VPP(%)	47,7	50,9	54,3	61,1
VPN(%)	100	100	98,6	97,6
FP	92 (52,3)	81 (49,1)	69 (45,7)	51 (38,9)
FN	0 (0)	0 (0)	2 (1,4)	4 (2,4)

Esta asociación presenta una sensibilidad del 100 % tanto en los descensos de 60 y 65 %. Así mismo coinciden con un VPN del 100 % y una diferencia con la especificidad, en los falsos positivos y en los negativos poco relevante . Por lo tanto, combinar estas variables marca una diferencia determinante respecto de las previas pues consigue que, al menos dos puntos de corte, no dejen escapar ningún paciente en riesgo de desarrollar hipocalcemia sintomática y necesitar tratamiento con calcio oral.

Asociación del descenso de PTHp y Calcemia a las 24h de 7,4mg/dl en Grupo

B+C

Al asociar la calcemia de las 24h que más sensibilidad tiene (7,4 mg/dl), con los cortes de descenso de PTHp antes detallados, la variable resultante tiene, respecto de todos los casos que precisan tratamiento con calcio, los siguientes valores, tabla 5.25

Tabla 5.25: Descenso PTH y Ca24h. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes hipocalcémicos sintomáticos.

	Descensos de PTH (%) ó Ca24h <7,4mg/ml			
	>60	>65	>70	>80
N	203	191	176	152
S(%)	100	100	97,6	95,2
E(%)	51,2	56	61,5	70,5
VPP(%)	41,4	44	46,6	52,6
VPN(%)	100	100	98,7	97,7
FP	119 (58,6)	107 (56)	94(53,4)	72 (47,4)
FN	0	0	2 (1,3)	4 (2,3)

Como vemos los cortes del descenso del 60 y 65 % y/o una calcemia inferior a 7,4 mg/dl la mañana siguiente a la cirugía tienen una sensibilidad del 100 % para detectar potenciales pacientes con síntomas. En estos dos cortes no existe ningún caso con síntomas a pesar de no presentar ni un descenso inferior a ese corte ni una calcemia inferior a 7,4mg/dl, falsos negativo. Las diferencias con la especificidad y valor predictivo positivo tampoco parecen sustanciales.

Al incluir los pacientes con hipocalcemia mantenida que pudieran presentar síntomas en algún momento del postoperatorio, esta asociación anteriormente descrita también tiene un 100 % de sensibilidad.

5.1.6. Estancias hospitalaria

La estancia media del total, 328 pacientes, es de 2,4 días con desviación típica de $\pm 0,9$. En cuanto a los pacientes asintomáticos la media son dos días con desviación típica de $\pm 0,6$. Los casos con síntomas la media es 3,4 días con desviación típica de $\pm 1,2$. Los 29 casos de hipocalcemia asintomática que se le administra calcio tienen de media 2,6 días con desviación $\pm 0,9$. El grupo B+C presenta una media de estancia de 3,1 ($\pm 1,5$) días. Las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas. Se adjuntan en la siguiente tabla 5.26

5 RESULTADOS

Tabla 5.26: Estancias hospitalarias por grupos.

Estancia (días)	Total	Grupo A	Grupo B	p	Grupo C	p	Grupo B+C	p
Media (DT)	2,4 (±0,9)	2 (± 0,6)	3,4 (± 1,2)	<0,001	2,6 (± 0,9)	<0,015	3,1 (± 0,2)	<0,001
Mediana	2	2	3		2		3	
Total casos	328	244	84		29		113	

Como vemos, tanto los pacientes sintomáticos como el total que precisa calcio presenta una estancia más prolongada de forma muy significativa, respecto de los pacientes asintomáticos. Hay un paciente del Grupo A, que por problemas médico-logístico precisa de un ingreso prolongado.

5.1.7. Revisión en consulta

En la siguiente tabla se recogen los datos bioquímicos de calcemias y PTHi en la primera y segunda revisión en consulta. Como se ha explicado, los pacientes se citan con una analítica de control a los 7-10 días si han necesitado tratamiento o 15 días si fueron del Grupo A.

Tabla 5.27: Calcemias y PTHi de la primera y segunda revisión en consulta de los pacientes de la fase 1. Calcemias en mg/dl y PTHi en pg/ml.

Media (±de)	1ªCalcemia	2ªCalcemia	1ªPTHi	2ªPTHi
Grupo A	9,2±0,5	9,3±0,3	37±22,2	44,7±27,3
Grupo B	8,8±0,7	8,9±0,6	21,6±17,6	25,6±17,7
Grupo C	9,1±0,5	9±0,5	28,5±20,3	29,5±18,6

Como vemos en las primeras revisiones las cifras son muy semejantes. Una vez dados de alta, las calcemias tienden a normalizarse e igualarse, aún en los pacientes que están con tratamiento sustitutivo. No hay diferencias significativas.

5.1.8. Relación estadística entre factores de riesgo e hipocalcemia

A continuación se analizan las relaciones estadísticas entre las variables recogidas de cada grupo, tanto demográficas como bioquímicas y clínicas. Se dividen, al igual que en los análisis anteriores en el grupo de pacientes sintomáticos (Grupo B), y en el grupo de pacientes hipocalcémicos con calcio al alta (Grupo B+C).

Sexo y edad

En las siguientes dos tablas, 5.28 y 5.29. No hay diferencia significativa con el sexo, la mayoría de los pacientes son mujeres pero no por ello tienen más hipocalcemia. Las medias de edad son: Grupo A 55,5 ($\pm 13,2$), Grupo B 50,9 ($\pm 12,3$), Grupo C 57,2 ($\pm 12,4$). Al analizar la relación estadística de estas medias medias tenemos que el Grupo A con el B es estadísticamente significativa ($p < 0,016$), no así con el Grupo C, $p < 1$.

Tabla 5.28: Comparativa datos de sexo entre Grupos A, B y C .

Grupos	A	B	p	C	p
N	215	84		29	
SEXO			0,26		
Mujer	178	74		21	0,76
Hombre	37	10		8	

Tabla 5.29: Comparativa datos de edad entre Grupos A, B y C.

Grupos	A	B	p	C	p
N	215	84		29	
EDAD (media \pm DT)	55,5 ($\pm 13,2$)	50,9($\pm 12,3$)	0,016	57,2 ($\pm 12,4$)	0,1

Tratamientos grupo de sintomáticos, B, y grupo total pacientes con calcio oral, ABC

Se realiza una regresión logística para ver las diferencias entre los tres tratamientos, en realidad dos, la tiroidectomía total, con o sin linfadenectomía asociada

5 RESULTADOS

y completar una tiroidectomía previa:

Tabla 5.30: Regresión logística tratamientos y riesgo de hipocalcemia, Grupos A y B.

Tratamiento	N	p<0,05	OR	IC 95 %
T.Total	266	0,09		
Completar	18	0,86	1,09	1,86-17,29
T.Total + linfadenectomía	15	0,02	5,71	0,3-8,1

En cuanto a los pacientes con hipertiroidismo, tenemos los siguientes valores:

Tabla 5.31: Hipertiroidismo en Grupos A y B.

Grupos	A	B	p	OR	IC95 %
N	215	84			
HIPERTIROIDISMO	28	9	0,6	0,8	0,3-1,8

Tabla 5.32: Hipertiroidismo en total pacientes con tratamiento con calcio, Grupos A,B y C.

Grupos	A	B	C	p	OR	IC95
N	215	84	29			
HIPERTIROIDISMO	28	9	6	0,49	0,7	0,3-1,6

Tanto en el Grupo B como en el Grupo B+C, el tener hipertiroidismo prequirúrgico no condiciona mayor riesgo de hipocalcemia, siendo además no significativo. Como ya se ha mencionado, todos los pacientes se operan en situación de eutiroidismo aunque precisen tratamiento con tiamazol.

PTHr e hipocalcemia sintomática

En la tabla 5.33 se aprecia la significación entre entre pacientes asintomáticos y sintomáticos. La variable PTHrpost y el descenso de PTH no cumplen la normalidad, por lo que se emplea un Test de U de Mann-Whitney. La PTHpre si es normal. La regresión logística binaria presenta una OR de 0,9 (IC95 % 0,8-0,9).

Tabla 5.33: PTHrpost medias entre grupo asintomático (Grupo A) y sintomático (GrupoB).

PTHr (pg/ml)	Grupo A	Grupo B	p
Basal (de)	91,38(±47)	97,6 (±51,5)	0,41
Post (de)	44,3(±27)	15,1(±9,5)	p<0,001
Descenso PTHr %(de)	48 (±24,2)	82(±12)	p<0,001

Descenso de PTH Grupo B y Grupo B+C

Ya hemos visto como el área bajo la curva del descenso de PTHr y la hipocalcemia tenía un valor alto de 0,9 (curva 5.9). Al estudiar la relación estadística entre estas dos variables (prueba de U Mann-Whitney) resulta significativo p<0,001, tabla 5.34. La regresión logística también demuestra esta relación, con una OR 1,1 (IC95 % 1,08-1,1); p<0,001.

Tabla 5.34: Tabla relación descenso de PTHr entre Grupo A y Grupo B.

	Descenso PTH		
	Grupo A	Grupo B	p
Hipocalcemia Sintomática (±de)	48 (±24,2)	82(±12)	0,001

En el análisis del Grupo B+C, tenemos que, igualmente, es significativo p<0,001, y con una OR 1,09 (IC95 % 1,09-1,06):p<0,001.

Descenso de PTH y calcemia de las 24h

Al analizar la relación entre el descenso de las PTHr y la calcemia a la mañana siguiente de la cirugía, realizamos una correlación de Spearman que resulta significativa p<0,001 y negativa $\rho = -0,580$, es decir, cuanto más importante es el descenso de PTHr, más baja es la calcemia a las 24h. Se representa en el siguiente gráfico:

5 RESULTADOS

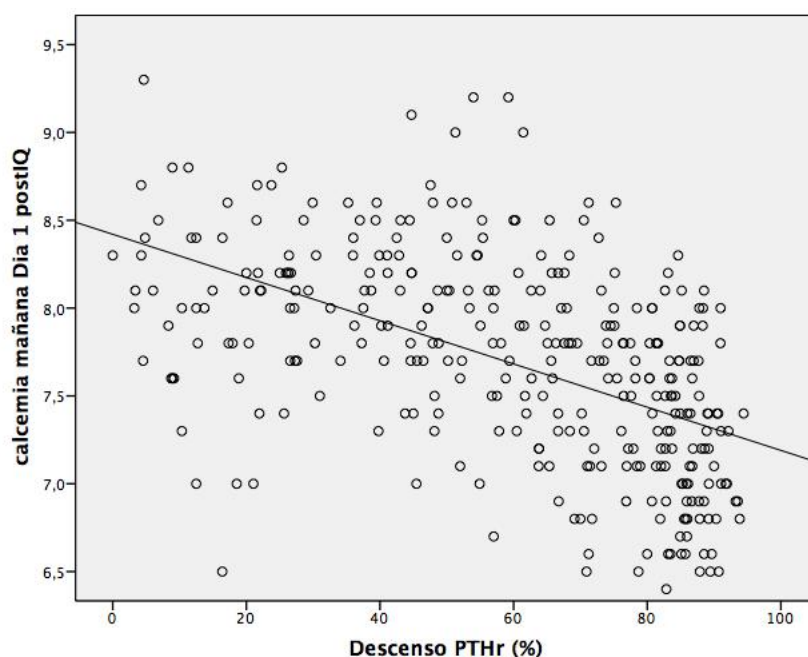


Figura 5.13: Gráfico de puntos de la relación negativa entre el incremento del descenso de PTHr y el descenso de la calcemia a las 24h.

Calcemias e hipocalcemia, Grupos B y B+C

La relación entre la calcemia a las 24h y la hipocalcemia sintomática :

Tabla 5.35: Relación estadística Ca24h e hipocalcemia sintomática

Ca24h	Grupo A	Grupo B	p
Media	$8 \pm 0,5$ mg/dl	$7,1 \pm 0,5$ mg/dl	0,001

La regresión logística presenta una OR de 0,45 (IC95 % 0,022-0,093); $p < 0,001$, esto es, por cada mg de descenso el riesgo aumenta un 0,45.

En el análisis del Grupo B+C, tabla 5.36, tenemos de nuevo significación estadística. En la regresión logística tenemos una OR 0,03 (IC95 % 0,017-0,072); $p < 0,001$.

Tabla 5.36: Relación Ca24h y tratados con calcio.

Ca24h	Grupo A	Grupo B+C	p
Media	$8 \pm 0,5$ mg/dl	$7,1 \pm 0,4$ mg/dl	0,001

Calcemias postoperatorias entre Grupo A y Grupo C

Se comparan en la tabla 5.37 las calcemias postoperatorias de los pacientes asintomáticos, Grupo A, con los pacientes con hipocalcemia bioquímica mantenida asintomática, Grupo C.

Tabla 5.37: Calcemias postoperatorias Grupos A y C

	Grupo A		N	Grupo C		p
	N	Media (±de)		Media (±de)		
Ca1 (mg/dl)	215	7,9 (± 0,5)	29	7,8 (±0,6)	0,001	
Ca 24h (mg/dl)	215	8 (±0,4)	29	7,4 (±0,6)	0,001	
Ca 48h (mg/dl)	191	8,1(±0,5)	18	7,2 (±0,4)	0,001	
Ca 3 día (mg/dl)	12	8,2 (±0,8)	7	7,3 (±0,4)	0,001	
Calcio 4º día (mg/dl)	2	8	3	7,6 (±0,4)		
Calcio 5º día (mg/dl)	1	8,9	0			
Calcio 6º día (mg/dl)	0		1	8.5		

Como vemos hay una diferencia significativa hasta el tercer día, después el número de casos es demasiado pequeño para buscar relación estadística. En cualquier caso se aprecia como los pacientes del Grupo C tienen unas calcemias significativamente más bajas a pesar de no desarrollar síntomas.

Descenso de PTH 60 % y Calcio a las 24h menor de 7,4 mg/dl

Como hemos visto esta asociación tiene una sensibilidad del 100 %, con una especificidad de 51,1 % y un VPP y VPN de 41,4 y 100 % respectivamente. Su relación estadística con la hipocalcemia se representa en la tabla de contingencia 5.38.

Tabla 5.38: Tabla contingencia descenso PTH 60 % + calcemia a las 24h igual o inferior a 7,4 mg/dl. Grupos A y B

		Hipocalcemia (Grupo B)		
		SI	NO	Total
PTH 60 % + Ca 7,4	SI	84	92	176
	NO	0	123	123
	Total	84	215	299

5 RESULTADOS

La χ^2 tiene una significación de $p < 0,001$.

5.2. Grupo control

Como grupo control se analizan los resultados de 48 hemitiroidectomías realizadas por los mismos cirujanos y de forma consecutiva, durante el periodo de estudio, fase 1. En la tabla 5.39 se resumen los datos demográficos, diagnósticos, tratamientos y resultados.

Tabla 5.39: Datos grupo control, hemitiroidectomías.

	N (%)	Media (desviación típica)	Mediana
EDAD (años)	48	47,1 ± 17	46
Mujer (%)	41 (85,4)		
Hombres (%)	7(14,6)		
DIAGNÓSTICO			
Bocio nodular (%)	45 (93,7)		
BMN (%)	3 (2,3)		
TRATAMIENTO			
Hemitiroidectomía	48		
BIOPSIA			
Adenoma (%)	32 (66,7)		
Cancer (%)	4 (8,4)		
Hiperplasia (%)	12 (25)		

En la siguiente tabla 5.40, se recogen los datos bioquímicos:

Como vemos la mayoría de los pacientes son mujeres y presentan nódulos solitarios (93,7 %), siendo también mayoritariamente benignos. En cuanto a los datos bioquímicos destaca el descenso de la calcemia basal respecto de la Ca_{24h}, $9,4 \pm 0,7$ a $8,2 \pm 0,2$ mg/dl, $p < 0,001$. De igual modo hay una diferencia significativa entre la PTHrpre y las PTHrpost, $84,3 \pm 38$ a $57,7 \pm 25,5$ pg/dl, $p < 0,001$.

Todos fueron dados de alta al día siguiente de la intervención. No hubo complicaciones en ningún caso, ni en el postoperatorio inmediato ni posteriormente hasta la

Tabla 5.40: Datos bioquímicos hemitiroidectomías y diferencia estadística entre las calcemias basal y a las 24h, y PTHr, pre - posttiroidectomía.

VARIABLES	N (%)	Media (de)	Mediana	p
Calcemia sérica basal (mg/dl)	48	9,4±0,7	9,4	0,001
Ca24h (mg/dl)	48	8,2±0,2	8,2	
PTHrpre(pg/dl)	48	84,3±38	78,3	0,001
PTHrpost (pg/dl)	48	57,7±25,5	53,9	
Descenso PTHr	48	29,7±17,4	29,4	

revisión en la consulta.

A la hora de comparar las diferencias con los grupos de tiroidectomías totales se realizan las siguientes comparativas:

Comparativa datos demográficos

Si bien los tratamientos, obviamente, no son comparables, las muestras pueden presentar alguna diferencia. Para comprobarlo se realizan las siguientes tablas entre los grupos de hemitiroidectomías con el total de tiroidectomías, Grupos ABC, el de sintomáticos, Grupo B, y el total de pacientes hipocalcemia mantenida con o sin síntomas, Grupo B+C.

En la tabla 5.41 se comparan la edad de las tiroidectomías totales con las hemitiroidectomías siendo la diferencia significativa, $p < 0,001$. No así el sexo, en el que no hay diferencias.

Tabla 5.41: Comparativa datos demográficos Grupo control y Grupos ABC. Abreviaturas, m, mujeres, ;h, hombres, t, valor t de Student.

	N	Edad	p<0,05	Sexo (m/h)	p
Grupos ABC	328	54,5	0,001	273/55 (m)	0,7
Hemitiroidectomías	48	47,1		41/7	

5 RESULTADOS

Cuando se compara con las tiroidectomías que sufren hipocalcemia sintomática, tenemos la tabla 5.42, en la que tenemos los mismos resultados que en la anterior.

Tabla 5.42: Comparativa hemitiroidectomías con Grupo B. Abreviaturas: m, mujeres, ;h, hombres.

	N	Edad	p<0,05	Sexo (m/h)	p
Grupos B	84	54,9	0,001	74/10	0,6
Hemitiroidectomías	48	47,1		41/7	

Finalmente la comparación es con el Grupo B+C, donde de nuevo se obtienen los mismos resultados, tabla 5.43

Tabla 5.43: Comparativa hemitiroidectomía con Grupo B+C. Abreviaturas m, mujeres, ;h, hombres.

	N	Edad	p<0,05	Sexo (m/h)	p
Grupos BC	113	52,5	0,001	95/18	0,6
Hemitiroidectomías	48	47,1		41/7	

Como se aprecia la edad difiere en 5 años de media, lo que resulta estadísticamente significativo, no así el sexo, en cualquiera de las comparaciones entre grupos. Esto es lógico pues el paciente que acude por un nódulo tiroideo suele ser más joven que el paciente con BMN de años de evolución.

Comparativa PTHrpre y PTHrpost

En cuanto a las PTHr perioperatorias tenemos los siguientes resultados en los tres grupos de análisis.

En la tabla 5.46 se comparan las PTHr, siendo significativa la PTHrpost por el efecto de la tiroidectomía sobre la función paratiroidea como es esperable. Los mismos resultados se repiten cuando se compara con los Grupos B y B+C, tablas 5.45 y 5.46.

Tabla 5.44: Comparativa PTH perioperatoria grupo control y Grupo ABC.

	N	PTHrpre	p<0,05	PTHrpost	p
Grupos ABC	328	92	0,28	34,6	0,001
Hemitiroidectomías	48	84,3		57,7	

Tabla 5.45: Comparativa PTH perioperatoria grupo control y Grupo B.

	N	PTHrpre	p<0,05	PTHrpost	p
Grupos B	84	97,6	0,1	15,1	0,001
Hemitiroidectomías	48	84,3		57,17	

Tabla 5.46: Comparativa PTH perioperatoria grupo control y Grupo B+C.

	N	PTHrpre	p<0,05	PTHrpost	p
Grupos BC	113	93,2	0,25	16,3	0,001
Hemitiroidectomías	48	84,3		57,7	

Comparativa con descenso de PTHr

En las siguientes tablas se representan las diferencias estadísticas entre las hemitiroidectomías y el descenso de PTHr entre los diferentes grupos, tablas 5.47, 5.48 y 5.49.

Tabla 5.47: Comparativa Descenso PTHr Grupos ABC y Hemitiroidectomías.

	N	%PTHr	p
Grupos ABC	328	48 ($\pm 24,2$)	0,001
Hemitiroidectomías	48	29,7($\pm 17,4$)	

Tabla 5.48: Comparativa Descenso PTH Grupo B y Hemitiroidectomías.

	N	%PTHr	p
Grupos B	84	82,2($\pm 12,2$)	0,001
Hemitiroidectomías	48	29,7($\pm 17,4$)	

5 RESULTADOS

Tabla 5.49: Comparativa Descenso PTHr Grupo B+C y Hemitiroidectomía

	N	%PTHr	p
Grupos BC	113	79,8(±13,7)	0,001
Hemitiroidectomías	48	29,7(±17,4)	

Del mismo modo, el descenso de PTHr también se ve afectado por la extirpación de toda la glándula siendo muy significativa la diferencia con este grupo en el que solo se realiza hemitiroidectomía, $p<0,001$.

Comparativa calcemias

En lo que se refiere a las diferentes comparativas de las calcemias al día siguiente de la cirugía, Ca24h, los datos se recogen las siguientes tablas:

Tabla 5.50: Comparativa calcemia a las 24h y hemitiroidectomías.

	N	Ca 24h	p
Grupos ABC	328	7,6	0,001
Hemitiroidectomías	48	8,2	

Tabla 5.51: Comparativa calcemia 24h en Grupo B y control.

	N	Ca 24h	p
Grupo B	84	7,1	0,001
Hemitiroidectomías	48	8,2	

Tabla 5.52: Comparativa calcemia 24h en Grupos BC y control.

	N	Ca 24h	p
Grupo B+C	113	7,1	0,001
Hemitiroidectomías	48	8,2	

Una vez más, la tiroidectomía tiene repercusión directa sobre la calcemia, y como vemos en las tablas anteriores, el hecho de preservar un lóbulo tiroideo mantiene unas cifras de calcio por encima de 8mg/dl, siendo la diferencia una vez mas muy significativa, $p<0,001$.

5.3. **Elaboración del protocolo**

Con el análisis de resultados de las diferentes variables se determina que, para tener una sensibilidad del 100 % en la detección de hipocalcemia sintomática, hay que combinar dos de estas pruebas. El descenso de PTHr y la calcemia a las 24 horas son las que cumplen este criterio. Un descenso igual o mayor al 60 % con una calcemia al día siguiente igual o inferior a 7,4 mg/dl no dejaría sin tratar a ningún paciente operado en riesgo de sufrir una hipocalcemia sintomática. Así, si el paciente presenta este descenso de PTH tras la cirugía y/o una calcemia inferior a este valor de 7,4 mg/ dl en la mañana siguiente, se instaura el tratamiento sustitutivo consistente en lactogluconato cálcico 500 mg cada 8 horas junto con calcitriol 0,5 µgr cada 12 horas. El paciente es informado de la necesidad de tomar este tratamiento para evitar una hipocalcemia sintomática y que hacer en caso de que se presenten síntomas. Se da el alta esa misma mañana con una analítica de calcio que se debe hacer el mismo día o unos días antes de acudir a la consulta, que será a los 7-10 días en estos casos. Los pacientes que no precisen de tratamiento se citarán a los 15 días con la misma analítica.

Los criterios de inclusión son: cualquier indicación de tiroidectomía total, completar tiroidectomía previa siempre que la cirugía inicial se llevara a cabo por el Dr. Gutiérrez o el Dr. Casanova.

Los criterios de exclusión: pacientes con enfermedad renal crónica, con enfermedad paratiroidea concomitante o descubierta durante la cirugía tiroidea, pérdida de datos o muestras bioquímicas, vivir solo sin posibilidad de acompañante, vivir a más de 1 hora de un centro sanitario, cirugías complejas (bocios intratorácicos, cirugía oncológica extensa, cirugías urgentes).

Las determinaciones bioquímicas se hacen de igual modo que el grupo de estudio, en los mismos tiempos.

5 RESULTADOS

Tabla 5.53: Datos demográficos protocolo.

	N (%)	Media (desviación típica)	Mediana
EDAD (años)	121	53,1±13,1	53
Mujer	106 (87,6)		
Hombres	15 (12,4)		

La fórmula para calcular el descenso de PTH, como se explicó en la introducción es $\frac{(PTH_{rpre}-PTH_{rpost})}{PTH_{rpost}} \times 100$. Está incluida dentro de programa informático del Hospital, en la historia electrónica, en el apartado de calculadora, accesible a cualquier facultativo.

Fase 2. Análisis del Grupo protocolo.

En el periodo entre Julio de 2015 y Diciembre de 2017 se realizan un total de 153 intervenciones que incluyen tanto tiroidectomías totales y completar hemitiroidectomías previas. Con los criterios de inclusión se incluyen en el protocolo 121 enfermos (79,1 %). Los datos demográficos, diagnóstico, tratamiento, hipocalcemia, etc. se recogen en la tabla 5.53:

Los datos bioquímicos postoperatorios durante el ingreso se describen en la siguiente tabla 5.55:

En las revisiones de consulta tenemos los siguientes datos de calcemia y PTH 5.56:

Solo hay un caso que en su primera revisión tiene una calcemia inferior a 8mg/dl que se normaliza en la siguiente analítica.

En cuanto al número de casos que cumplen los criterios para iniciar tratamiento con calcio y rocaltrol tenemos que 59 (48,8 %) pacientes reciben dicho tratamiento. En 58 casos la PTH desciende más de un 60 %, en 22 la calcemia al día siguiente es inferior a 7,4mg/dl. Por lo tanto solo en un caso se indica el tratamiento por

5.3 Elaboración del protocolo

Tabla 5.54: Datos demográficos pacientes en protocolo.

DIAGNÓSTICO	N (%)
Bocio multinodular	75
Bocio nodular	29
Enf.Graves-Basedow	7
Cáncer previo	8
Recidiva bocio	2
TRATAMIENTO	N (%)
Tiroidectomía total	98
Completar	16
Total + Linfadenectomía	7
BIOPSIA	N (%)
Cáncer	40
Hiperplasia	74
Otros	7
HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA	6

Tabla 5.55: Datos bioquímicos postoperatorios grupo protocolo.

	Media (\pm DT)	Mediana
PTHpre	(83,3 \pm 31,5)	77
PTHrpost	(36,2 \pm 27,9)	31
Descenso PTH	(55 \pm 25,5)	57,9
Ca1 mg/dl	(8,1 \pm 0,4)	8,1
Ca24h mg/dl	(7,8 \pm 0,4)	7,9

Tabla 5.56: Calcemias y PTH en revisiones posttiroidectomía.

	Media(\pm de)	Mediana
1ª Calcemia (mg/dl)	9,18(\pm 0,5)	9,2
2ª Calcemia (mg/dl)	9,05(\pm 0,5)	9,1
PTH 1º consulta	28,5 \pm 20,3	24
PTH 2º consulta	29,5 \pm 18,6	23,5

5 RESULTADOS

Tabla 5.57: Fin tratamiento calcio en grupo protocolo.

	Media	Mediana
Fin tto (meses)	1,5 \pm 1,4	1

descenso de la calcemia y no por el descenso de PTHr. En 44 casos (74,5 %) se inicia el tratamiento la misma tarde la intervención quirúrgica, en 15 (25,4 %) en la mañana siguiente a la tiroidectomía. El 100 % de estos pacientes recibe 1500 mg. de lactogluconato cálcico repartido en tres dosis junto con calcitriol 0,5 μ gr. cada 12 horas.

El tiempo medio desde que se inicia el tratamiento hasta su suspensión es de 1,5 \pm 1,2 meses, mediana 1 mes, moda 1 mes. Este periodo se contabiliza por mes natural, es decir, los pacientes que dejan el tratamiento en un mes, significa que lo dejan en el siguiente mes natural, no 30 días después de su instauración. En la tabla 5.57 se detallan media de tiempo hasta fin de tratamiento.

De tal modo que, como las revisiones son a la semana y a los 15 días en este grupo de enfermos, la mayoría acaban el tratamiento en el mes natural siguiente al de la intervención.. Los datos se resumen en la siguiente tabla 5.58:

Tabla 5.58: Tiempo finalización tratamiento sustitutivo con calcio oral y calcitriol.

Mes natural	Número casos
0	3
1	35
2	12
3	2
4	2
5	1
10	1

Hay un caso que se suspendió a los 10 meses de la cirugía, a pesar de que se pudo retirar antes, el paciente con una diabetes de muy difícil control y un trastorno ansioso obsesivo quiso mantenerlo por su cuenta.

Tabla 5.59: Casos con hipocalcemia tras alta.

Caso	Descenso PTH (%)	Ca24h mg/dl	Inicio tto	Calcemia urgencias	Fin tto
1	78,1	7,7	1	6,4	2
2	77,4	7,1	0	7,6	1
3	67,8	7,2	0	8,1	1
4	88,2	7,3	0	8,2	10
5	88,5	7,4	0	7,2	2

La diferencia de las medias de tiempo (1,5 vs 3,4 meses) de suspensión de tratamiento de los enfermos con tratamiento de la fase 1 son significativos $p < 0,001$, IC95 % (-2,33-0,81).

De estos 121 casos que se incluyen en el protocolo, 5 acuden a urgencias en los días siguientes al alta por síntomas de hipocalcemia. Todos habían cumplidos criterios para iniciar tratamiento con calcio. Tres de ellos reconocieron tener crisis de ansiedad con síntomas muy leves por lo que acudieron a urgencias. De éstos, dos tenían la calcemia sérica por encima de 8mg/dl. Otro caso se fue de alta y no compró el tratamiento, por ser durante el fin de semana, por lo que , tras 48h sin calcio oral empezó con parestesias y tetania. Por lo tanto, se considera que realmente 2 casos sufrieron y acudieron a urgencias por hipocalcemia bioquímica y sintomática, lo que hace un 1,65 % del total. Ninguno precisó de reingreso, todos se fueron de alta, con el mismo tratamiento que pudo ser suspendido de forma ambulatoria en la consulta.

Los datos bioquímicos de estos cinco pacientes se resumen en la tabla :

Las complicaciones de este grupo de 121 pacientes son: 6 casos con síntomas de hipocalcemia durante el ingreso (ningún paciente necesitó de calcio intravenoso durante el mismo); 3 seromas de herida, tratados de forma ambulatoria; 1 parálisis recurrential (comprobado mediante laringoscopia) que se recupera espontáneamente. Un caso de sufusión hemorrágica tras retirada de puntos de la herida y un he-

5 RESULTADOS

Tabla 5.60: Comparativa grupos Fase 1 (Grupo ABC) de estudio, y Fase 2, protocolo.

	Grupo ABC (N=328)	Grupo Protocolo (N=121)	p
EDAD (años)	54,5(±13)	53,1±13,1	0,3
Mujer	273 (83,2)	106 (87,6)	0,25
Hombres	55 (16,8)	15 (12,4)	
DIAGNÓSTICO (%)			p
Bocio multinodular	238 (72,6)	75 (61,9)	0,029
Bocio nodular	42 (12,8)	29 (23,9)	0,004
Enf.Graves-Basedow	26 (7,9)	7 (5,8)	0,449
TRATAMIENTO (%)			p
Tiroidectomía total	292 (94,5)	105 (86,8)	0,006
Completar	18 (5,5)	16 (13,2)	0,006
Linfadenectomía asociada	18 (5,5)	10 (8,26)	0,284
BIOPSIA (%)			p
Cáncer	60 (18,3)	40 (33,1)	0,001
Hiperplasia	229 (69,8)	74 (61,1)	0,081
Otros	39 (11,9)	7 (5,8)	0,06
HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA	84 (25,6)	6 (4,9)	0,001

matoma también en herida días después del alta, asintomático. Ningún caso de hemorragia en las primeras 24h tras tiroidectomía. Dos casos de hipoparatiroidismo permanente (1,6 %), ambos con calcio al alta, con fluctuaciones en sus cifras de PTH y calcemias pero que precisan de calcio oral.

Comparativa entre grupo de estudio (fase 1) - grupo protocolo (fase 2)

Cuando comparamos los datos del grupo de 328 pacientes en los que se analizan las alteraciones bioquímicas y sintomáticas por la cirugía tenemos los siguientes resultados 5.60:

5.3 Elaboración del protocolo

Como vemos no hay diferencias en cuanto a la edad ni en cuanto al género. En los diagnósticos, que se agrupan en tres categorías para poder compararlos, si hay diferencia en el número de bocios multinodulares y bocios nodulares, $p > 0,02$ y $0,004$ respectivamente. En los tratamientos, que solo tienen tres tipos, hay diferencias en las tiroidectomías totales sin asociar linfadenectomía y en los casos que se completa una hemitiroidectomía previa, $p < 0,006$ y $p < 0,006$ por igual. En los resultados anatomopatológicos, la diferencia en porcentaje de tumores operados hace que la significación sea de $0,001$.

Las diferencias entre los datos analíticos se resumen en la siguiente tabla 5.61:

Tabla 5.61: Comparativa bioquímica grupos Fase 1 y Fase 2.

	Grupos ABC	Grupo Protocolo	p
Calcio basal	9,3 ($\pm 0,3$)	9,4 ($\pm 0,3$)	0,68
PTHpre (pg/ml)	91,3 ($\pm 47,1$)	(83,3 $\pm 31,5$)	0,10
PTHrpost (pg/ml)	44,3 ($\pm 27,4$)	(36,2 $\pm 27,9$)	0,34
Descenso PTH (%)	48 ($\pm 24,2$)	(55 $\pm 25,5$)	0,05
Ca1 (mg/dl)	7,9 ($\pm 0,5$)	(8,1 $\pm 0,4$)	0,22
Ca24h (mg/dl)	8 ($\pm 0,4$)	(7,9 $\pm 0,4$)	0,002

Como vemos el descenso de PTHr y la calcemia a las 24h tienen una diferencia significativa entre ambos grupos.

Y estos mismos datos comparados con los grupos que precisan calcio tenemos 5.62:

5 RESULTADOS

Tabla 5.62: Comparativa bioquímica grupos B (sintomáticos) y B+C (tratamiento con calcio) y grupo protocolo.

	Grupo B	Grupo Protocolo	p	Grupos B+C	Grupo Protocolo	p
Calcio basal	9,4(±0,4)	9,4(±0,4)	0,57	9,4(±0,4)	9,3	0,29
PTHrpre	97,6(±51,5)	83,3(±31,5)	0,053	93,2(±48)	83,3(±31,5)	0,17
PTHrpost	15,1(± 9,5)	36,2(±27,9)	0,001	16,3(±10)	36,2(±27,9)	0,001
Descenso PTHr	82,2(± 12,2)	55(±25,5)	0,001	79,8(±13,7)	55(±25,5)	0,001
Ca1 mg/dl	7,7(± 0,5)	8,1(±0,4)	0,001	7,7 (±0,5)	8,1(±0,4)	0,001
Ca24h mg/dl	7,1 (± 0,5)	7,9(±0,4)	0,001	7,1 (±0,5)	7,9(±0,4)	0,001

Como vemos, con el grupo de la fase 1, solo hay diferencia significativa con el calcio a las 24h. El hecho de que la mayoría de los pacientes del protocolo empiecen a tomar calcio y calcitriol el mismo día de la intervención tiene repercusión sobre las calcemias posteriores. En la figura 5.14, la mayoría de los pacientes del protocolo empiezan el tratamiento a las pocas horas de la tiroidectomía, 44 de 59, los 15 restantes lo hacen tras la visita de la mañana.

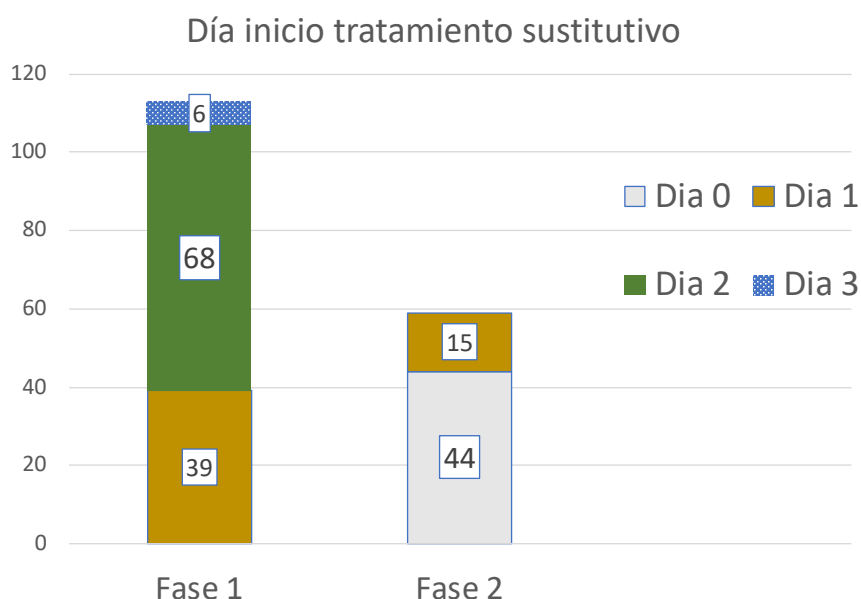


Figura 5.14: Día inicio calcio oral en pacientes Fase 1 y fase 2. Día 0 es el día de la intervención, día 1 el primer día postoperatorio, día 2 segundo día postoperatorio, día 3 tercer día postoperatorio.

Con los grupos con hipocalcemia sintomática y con tratamiento las diferencias también son significativas con las cifras de PTHr y descensos, esperable teniendo en cuenta que ambas condiciones están sujetas al descenso de la paratohormona.

5.4. Impacto económico.

La aplicación del protocolo en un porcentaje tan elevado, de los pacientes que intervenimos de patología tiroidea tiene varias ventajas. Una de ellos, cuantificable, es el ahorro en gasto por ingreso, que constituye la parte más importante del montante por enfermo. La suma del ingreso en la Unidad de Alta Resolución Quirúrgica es de 550€.

En la fase 1, el coste total de los enfermos de operados se resume en la tabla ??:

5 RESULTADOS

Tabla 5.63: Tabla de costes de estancia pacientes fase 1

	Grupo A (215)	Grupo B (84)	Grupo C (29)	Grupo B+C (113)
Días ingreso	2	3,4	2,6	3,1
Coste (550 €)	236.500	157.080	41.470	192.665
Total (328)	435.050 €			

En estos 5 años que dura esta fase el gasto por es de 87010€ por año (435.050€ en 5 años). El gasto medio por enfermo de los casos de la fase 1 ha sido por tanto de 1326.37€. Al aplicar el protocolo, el gasto por estancia de los 121 pacientes es de 66.500 € en los dos años, por año es de 33.275 € año, el ahorro medio por enfermo es de 550 vs 1326€. Si desglosamos las diferencias en gasto por grupo de pacientes, tenemos la siguiente tabla:

Tabla 5.64: Gasto por ingreso de Grupo A, B y C vs Grupo protocolo.

Grupo	Gasto/paciente (€)
A	1.100
B	1.870
C	1.430
B+C	1.705
Protocolo	550

Como vemos los pacientes que precisan de tratamiento prácticamente triplican el gasto. Hay otros costes de sueroterapia, dietas, medicación, analíticas que no se tienen en cuenta por ser muy escasa cuantía comparado con la estancia.

También existe un ahorro al disminuir el numero de consultas que se generan al retirar antes el tratamiento sustitutivo de calcio, y una mejora subjetiva al hacer que los pacientes acudan en menor número veces para controles analíticos según el protocolo que se instaura para los enfermos de la fase 2. Aunque hay que tener en cuenta que los pacientes oncológicos precisan de una seguimiento mas prolongado según un protocolo ya establecido con el Servicio de Endocrinología.

6 DISCUSIÓN

En la actualidad, los procesos quirúrgicos intentan tener un impacto más leve en los enfermos, tanto desde el punto de vista de la técnica quirúrgica empleada como desde la gestión del propio enfermo y su enfermedad una vez entra en contacto con sistema de salud. La motivación que lleva esto es en primer lugar, disminuir la morbilidad de nuestros procedimientos, disminuir el impacto social, laboral, personal, etc., pero también disminuir el coste por proceso. El número de procedimientos en régimen de cirugía ambulatoria, corta estancia, sin ingreso etc. ha tenido un crecimiento continuo en los últimos años. Sin embargo la cirugía tiroidea, por el riesgo del hematoma sofocante y la hipocalcemia, no han visto esta tendencia aplicada de forma general y global. Si bien hay artículos y revisiones que afirman es una práctica segura en grupos de pacientes muy seleccionados [25, 131], la Auditoria de la Asociación Británica de Cirujanos Endocrinos confirma que este tipo de cirugía no ha repuntado en la ultima década [44].

Para determinar si la PTHr y las calcemias son o no buenos predictores bioquímicos de hipocalcemia sintomática se diseña un estudio en dos fases. Durante la fase 1 de estudio de cinco años, se analizan 328 casos de forma consecutiva de tiroidectomías totales y pacientes a los que se les completa una hemitiroidectomía previa realizada por los mismos cirujanos. Con este grupo se pretende analizar que pacientes tienen síntomas, con qué calcemias y con qué niveles de hormona paratiroidea (rápida) perioperatoria. La elección de estos dos parámetros bioquímicos

6 DISCUSIÓN

como son el calcio y la PTH viene dado en primer lugar por su utilización en la literatura científica, en segundo lugar por su disponibilidad hospitalaria y en tercero por su indudable relación con esta intervención quirúrgica. Dado que se pretende predecir el riesgo de hipocalcemia para poder dar alta con seguridad y con criterio científico, lo más importante es detectar los casos potencialmente en riesgo, pues el tratamiento innecesario con calcio supera las consecuencias de no tratar [78]. Es decir, no se pueden dejar potenciales casos que desarrollen hipocalcemia sin tratamiento preventivo con calcio. Además, la mayoría de los pacientes no van a tener esta complicación de la tiroidectomía por lo que el tratamiento generalizado no está justificado y tampoco carente de riesgos, (hipercalcemias, o mayor dificultad para identificar hipoparatiroidismos permanentes) así como aumento del gasto por analíticas y revisiones en consulta [69, 73, 95, 132]). Una vez analizados que factores son más útiles para predecir el riesgo de hipocalcemia se establece el protocolo, fase 2. Con él se pretende que la mayoría de los pacientes se puedan beneficiar de una sola noche de ingreso, de una revisión ambulatoria precoz y suspensión del tratamiento sustitutivo lo más rápido posible.

La falta de una estrategia clara y efectiva para determinar el mejor modo de tratar el postoperatorio de la tiroidectomía total ha favorecido que exista gran variedad de opciones reflejadas en otras tantas publicaciones. Tradicionalmente las calcemias han sido la prueba bioquímica que determinaba el control postoperatorio y marcaba los tratamientos y la estancia[86]. Los pacientes permanecían ingresados a la espera de su evolución clínica y analítica. Actualmente la PTH intacta o rápida es la prueba bioquímica más utilizada, junto a esta, la calcemia, tanto sérica, iónica o corregida con albúmina, ambas medidas en diferentes momentos peri y postoperatorios[63, 46, 90, 133].

La PTH intacta se puede medir de forma rápida, con la ventaja de obtener el resultado en menos de una hora. Además, al hacerlo mientras el paciente está

anestesiado se evita el «pinchazo» de la extracción siempre molesto, se evita involucrar al personal de reanimación u hospitalización que podrían no poder obtener las muestras en el momento o la manera más adecuada y homogénea. Como ya se ha mencionado su utilización empezó asociado a la patología quirúrgica paratiroidea para posteriormente incorporarse a la tiroidea. En la revisión sistemática de Lee et al. se compara la determinación intraoperatoria con la postoperatoria, aunque «asume» que la primera es un análisis rápido, no encuentra diferencias en usar uno u otro tipo de técnica para predecir hipocalcemia. Sin embargo, no puede descartar que otras variables (los tiempos a los que las muestras son obtenidas, los diferentes métodos de análisis, estado bioquímico del enfermo, etc.) pueden influir como co-factores en los resultados de cada trabajo revisado [85]. Dentro de estos factores, los niveles de Vitamina D, han sido objeto de análisis y controversia en diferentes artículos. Así en sendas muestras de tiroidectomías asociadas a linfadenectomía central por cáncer, Kim et al. encuentra que los niveles bajos de vitamina D están significativamente asociados a hipocalcemia sintomática postoperatoria, $p < 0,04$ [134] y sin embargo Wang et al. no ven que sea un factor de riesgo [135]. De igual modo, en pacientes con tiroidectomía total por patología benigna, encontramos resultados contrarios sobre el efecto de la hipovitaminosis y la hipocalcemia [136, 137, 138, 139]. En nuestro estudio no se han analizado los niveles de vitamina en la serie de la Fase 1, primero porque no se ha considerado como un factor de riesgo para la hipocalcemia, segundo por la falta de este valor bioquímico en muchos de los casos, y tercero porque los niveles de Vitamina D de la población de estudio son por lo general bajos [140].

Los artículos que estudian la relación de la PTH con la hipocalcemia se pueden agrupar por el momento de extracción de muestras o por el tipo de PTH (rápida o no). En la siguiente tabla 6.0 se resumen la mayoría de estos artículos, habiéndose excluido los que tienen muestras de menos de 40 casos, los que incluyen cirugías

6 DISCUSIÓN

subtotales y los que no aportan suficientes datos en cuanto a los resultados de relación de PTH y calcemias con hipocalcemia.

De la vista general de los trabajos referidos se aprecia la heterogeneidad y la variabilidad de las muestras, los tiempos de extracción, los criterios de determinación y la definición de hipocalcemia.

Tabla 6.0: Tabla de artículos con PTH como parámetro de estudio y su relación con la hipocalcemia. «Año», se refiere al año de la publicación; «Tipo de PTH» se refiere a si su obtención es rápida o standard; «Tiempo» se refiere al momento en que la determinación es más sensible y específica o se toma como referencia para decidir sobre el tratamiento; «Variable referencia» se refiere a la PTH y/o calcemia empleadas para predecir o analizar la relación con la hipocalcemia, el punto de corte usado; «S/E» se refiere a la mayor sensibilidad y especificidad de las pruebas bioquímicas en ese momento de extracción; «Hipocalcemia» se refiere a la definición de la misma , entre paréntesis el porcentaje de casos con ella, bioquímica y/o sintomática (Sx), «Ca oral», calcio oral, punto de corte para empezar tratamiento sustitutivo. PTH en pg/ml o ng/ml, calcemia en mg/dl o mmol/l

Autor	Año	N	Tipo PTH	Tiempo	Variable referencia	S/E	Hipocalcemia (%)	Ca oral
Alia	2007	52	Rápida	0-10'	> 62,5 % + PTHrpost <18	90/97	8,6 o Sx (38)	< 7,2 ó Sx
Albuja	2015	130	PTHi	0-10'	> 60 % ó <10	85/63	<8 o Sx (-)	<60 % ó < 10
Barczynsky	2007	200	Rápida	4h	PTHrpost <10	95/99	< 2mmol/l (10)	Sx
Cavicchi	2008	106	PTHi	0-10'- 16h	Descenso > 55 % +Ca <7,8	100/85	< 7,6 (14)	7,6mg/dl ó Sx
Di Fabio	2006	81	Rápida	0-10'	> 75 %	90/97	<8mg/dl (33)	<8 ó Sx

Autor	Año	N	Tipo PTH	Tiempo	Variable referencia	S/E	Hipocalcemia (%)	Ca oral
Ezzat	2011	52	Rápida	0-10'	PTHrpost <27	100/68	PTH< 25pg/ml (30)	PTH<25
Flores	2009	46	PTHi	0-10'	Descenso > 80 %	100/84	< 4 mg/dl (28)	< 4 mg/dl
Higgins	2004	104	Rápida	0-20'	> 75 %	63/74	<7,5 mg/dl (21)	<7,5
Lo	2002	100	Rápida	0-10'	> 75 %	100/72	1,7 mmol/L ó Sx (11)	1,7 mmol/L ó Sx
Lang	2012	117	Rápida	10'	PTHrpost <1,pmol/l	82/95	1,9mmol/l ó Sx (17)	1,9mmol/l ó Sx
Roh	2006	92	Rápida	0-10'	>70 % + PTHrpost >15pg/ml	66/100	<1 mmol/l ó Sx (37)	<1 ó Sx
Scurry	2005	63	PTHi	0-10'	Descenso 75 % + PTHrpost <7	78	<8mg/dl o Sx (24)	<8mg/dl o Sx
Vanderlei	2012	40	Rápida	0-1h	> 73,6 % ó PTHrpost <12,1ng/l	91/87	Sx (40)	Sx
McLeod	2006	69	Rápida	0-93	> 75 % o PTHrpost < 2pg/l	100/88	<8 mg/dl o Sx (21)	<8 ó Sx
Reddy	2016	100	Rápida	20	PTHrpost <9 pmol/	92/83	<8 mg/dl ó Sx (75)	<8 ó Sx
Al Qhatani	2013	149	PTHi	1h	PTHrpost <1,5 pmol/l	89/100	1,1 (25,7)	< 1 ó Sx

6 DISCUSIÓN

Autor	Año	N	Tipo PTH	Tiempo	Variable referencia	S/E	Hipocalcemia (%)	Ca oral
Al-Dhahri	2010	79	PTHi	6h	PTH < 1,7 pmol/l	95/89	<1,9mmol/l o Sx (20)	<1,9 o Sx
Asari	2008	170	PTHi	24h	PTHrpost < 15pg/ml	97/82	<1,9 o Sx (24)	<1,9 ó Sx
Cayo	2012	143	PTHi	24h	PTH > 10pg/ml	58/86	Sx (18)	PTH <10pg/ml
Chapman	2012	52	PTHi	0-6h	Descenso > 44 %	100/53	< 1 ó Sx (42)	< 1 ó Sx
Chow	2014	120	PTHi	24h	PTHrpost > 1,6 pmol/L	-	<2	Sx
Cote	2008	270	PTHi	1h	PTHrpost <15 pg/ml	80/97	<1,9 ó Sx	<1,9 ó Sx
Cmilansky	2014	115	PTHi	24h	PTHrpost <15pg/ml	71/99 (36)	<2mmol/l ó Sx	<2mmol/l ó Sx
Costanzo	2010	93	PTHi	1h	PTHrpost< 9,5pg/dl	77/98	<8mg/dl (28)	<8mg/dl
del Rio	2011	82	PTHi	6-12h	Descenso > 80 %	100/87	Sx (?) (16)	< 7 ó Sx
del Rio	2005	1006	PTHi	0-24h	PTHrpost>12 pg/ml	-	< 8mg/dl ó Sx (25)	No definido
Diez- Alonso	2009	67	PTHi	20h	PTHrpost >13	95/76	0,95 mmol/L ó Sx (67)	Sx
Graff	2010	69	PTHi	6h	PTHrpost >14	100/83	< 7,5 mg/dl	
Graciano	2012	110	PTHi	12h	PTHrpost <11pg/ml	90/87	Sx (28)	<1mmol/l ó Sx
Inversini	2016	260	PTHi	3 - 6h	PTHrpost <10	76/83	<8 (8)	< 8 ó Sx

Autor	Año	N	Tipo PTH	Tiempo	Variable referencia	S/E	Hipocalcemia (%)	Ca oral
Kala	2015	100	PTHi	0-1h	PTHrpost < 8 pg/ml	93/95	<8mg/dl y Sx	<8mg/dl ó Sx
Karatzanis	2017	100	PTHi	0-24h	> 56 %	80/80	< 8,2 mg/dl (33)	<8,2 mg/dl
Khafif	2006	40	PTHi	0-30'	> 50 %	92/66	<8,5 (38)	Sx ó < 7
Kim	2013	108	PTHi	6h	PTHrpost > 10,6	89/88	Sx (46)	Sx
Kovacevic	2011	100	PTHi	0-30'	PTH >88 %	100/100	<2mmol/l ó Sx (19)	<2mmol/l ó Sx
Landry	2012	156	PTHi	24h	PTHrpost < 6 pg/ml + Ca < 8mg/dl	-	Sx (22)	<7 mg/dl ó Sx ó PTH < 6pg/ml
Lam	2003	40	PTHi	1h	PTHrpost < 8 pg/ml	100/100	< 0,9 mmol/L (30)	<0,9mmol/L
LE	2014	125	PTHi	1h	PTHrpost <12	-	<1,9 mmol/L (13,6)	PTH< 12 pg/ml
Lecerf	2012	137	PTHi	0-4h	> 68,5 %	97/95	<2 o Sx	<2 o Sx
Lombardi	2006	199	PTHi	4h	PTHrpost <10pg/ml	84/77	<8 md/dl (38)	<8 md/dl
Lombardi	2004	53	PTHi	4h	PTHrpost <10 pg/ml	97/100	<8 mg/dl (11)	<8 mg/dl
Payne	2005	95	PTHi	1-6h	Ca < 1,19 +PTH>28 ó PTH<8	38/100	<7,6 mg/dl o Sx (9)	<7,6 mg/dl ó Sx

6 DISCUSIÓN

Autor	Año	N	Tipo PTH	Tiempo	Variable referencia	S/E	Hipocalcemia (%)	Ca oral
Payne	2004	70	PTHi	6-12- 20h	PTHrpost >28 +Ca >2,1	67/100	<7,6 mg/dl o Sx (24)	<7,6 mg/dl ó Sx
Payne	2003	54	PTHi	12h	PTHrpost>28+ Ca >2,1	74/100	<1,9 o Sx (26)	< 1,9 o Sx
Pisanu	2012	112	PTHi	6h	PTHrpost < 12 + Ca 24h <7,9	100/100	<8 mg/dl (29)	<8 mg/dl ó Sx
Puzziello	2015	75	PTHi	0-2h	Descenso > 60 %	100/100	<8 mg/dl (37)	<8 mg/dl
Sahli	2017	218	PTHi	0-1h	Descenso >50 %	63/72	<8,5 mg/dl ó Sx (49)	<1,13mmol/l ó <8,5mg/dl ó Sx
Sands	2011	142	PTHi	0-1h	Descenso > 70 %	91/88	< 7,6 mg/dl (24)	< 7,6 mg/dl ó Sx ó PTH<8 ng/l
Schottmann	2015	106	PTHi	0-3h	Descenso > 50 %	91/73	<1,09mmol/l o Sx (34)	< 1 mmol/l o Sx
Selberherr	2015	237	PTHi	24h	PTHrpost >15 pg/ml + Ca > 2mmol/l	100/92	-	PTH< 10 pg/ml

Autor	Año	N	Tipo PTH	Tiempo	Variable referencia	S/E	Hipocalcemia (%)	Ca oral
Seo	2015	349	PTHi	1h	PTH >70 % + PTHrpost < 10,4	83/100	<8,5 o 1 o Sx (42)	<8,5mg/dl o Sx (va- riable)
Soon	2005	79	PTHi	1h	PTH < 1 pmol/l	92/78	<2mmol/l ó Sx (17)	<2mmol/l ó Sx
Toniato	2008	160	PTHi	0-24h	PTHrpost > 9,6 pg/ml	90/80	<8,5 mg/dl (36)	<8,5mg/dl
Vescan	2005	201	PTHi	1h	PTHrpost > 1,5 pmol/l	95/92	<1,8 o 0,9 (22)	<1,8 ó 0,9 ó Sx
White	2016	196	PTHi	1h	PTH<10 pg/ml	44/85	<8 mg/dl ó Sx (36)	-
Yano	2012	296	PTHi	24h	PTH < 15	94/28	PTH < 15 pg/ml (25)	PTH < 15 pg/ml
Gutierrez	2015	328	Rápida	0-10'	> 60 % ó Ca24h<7,4mg/dl	100/54	< 7,4 o Sx (25)	> 60 % ó Ca24h<7,4
Galy- Bernadoy	2020	257	PTHi	10'-24h	PTHrpost < 4 y PTHrpost < 7	25/100 y 29/100	< 1.9mmol/l o Sx	< 1.9mmol/l o Sx
Saba	2017	150	PTHi	6h	PTH y Ca24h	100/100		

Determinación rápida. PTH intraoperatoria.

Dentro del grupo de determinación rápida, la mayoría de los trabajos se basan en el descenso de PTH para determinar la sensibilidad y especificidad y to-

6 DISCUSIÓN

mar una decisión sobre el tratamiento, con muestras basales en el momento de la inducción y a los 10 minutos de la tiroidectomía o al finalizar la intervención [60, 61, 66, 88, 89, 116, 123, 121]. Dos estudios lo hacen más tarde, Warren en un momento no bien definido en la Reanimación postanestesia [120], y Vanderlei que lo hace una hora después [141]. Sin embargo, también se utilizan cifras totales de PTH posttiroidectomía [61, 123, 120, 136, 119, 88]. Dado que la definición de hipocalcemia no es la misma tampoco lo es el criterio para iniciar el tratamiento sustitutivo. Los porcentajes de hipocalcemia transitoria son por tanto muy diferentes y pueden referirse solo a patrón bioquímico y/o sintomático. Varían desde un 11 % sintomática [66] hasta 75 % bioquímica y sintomática [119]. A pesar de ello, en todos ellos hay una relación significativa entre el descenso de la PTH y la hipocalcemia, así como del gradiente entre la PTH basal y la PTH posttiroidectomía entre los pacientes con y sin hipocalcemia. La asociación de varios parámetros para aumentar la seguridad también se da en diferentes trabajos; Alia incrementa la sensibilidad y especificidad a 90 % y 97,9 % combinando un punto de corte de 62,5 % de descenso y una PTHrpost <18 pg/ml. Esto supone 43,2 veces más riesgo de hipocalcemia, creando un algoritmo para dar tratamiento basado en ambos valores, con una tasa de falsos negativos de 17 % y una precisión de 97, con VPP de 96 y VPN de 94. Usando estas determinaciones establece un protocolo para dar de alta en 24h con o sin tratamiento según estos puntos de corte [60]; Albuja establece un protocolo basado en descenso de PTH del 60 %, PTHrpost 10 pg/ml y calcemia corregida < 8mg/dl. Con esto, se estratifica a los pacientes en riesgo alto, medio y bajo. La S y E global del protocolo es del 85 y 63 %, con VPP 46 % y VPN 92 %, que no se incrementa al añadir el corte de la PTHrpost ni la calcemia, pero con ello si consigue rescatar 6 % de pacientes en riesgo que no hubieran recibido tratamiento. Su algoritmo permite evitar tratamientos innecesarios e identifica aquellos que precisan de monitorización y tratamiento inmediato[77]; Cavicchi estudia varios puntos de corte, tanto de

descenso de PTH intraoperatoria como de PTH absoluta en diferentes momentos. Para aumentar la precisión asocia la calcemia 16 horas tras la tiroidectomía. Así el gradiente de descenso es superior al valor absoluto, en cuanto a precisión, sensibilidad, especificidad. El descenso a los diez minutos es mejor que a las 6 horas, con un descenso del 55,7 % se obtiene una sensibilidad del 100 %, una especificidad del 85, y una precisión del 88 % con un valor predictivo negativo del 100 %. Al asociarlo con una calcemia 16 horas después con cifras menores de 7,8 mg/dl (que tiene una precisión del 90 %, con una sensibilidad de 65 %) establece un protocolo para dar de alta o seguir monitorizando según las cifras estén o no por encima de estos puntos de corte [67]; Roh combina un descenso del 75 % con una PTHrpost < 15 pg/ml para tener una sensibilidad del 66 % y subir a una especificidad del 100, con VPP de 100 y VPN de 63, con una precisión de 87 %. Con estos resultados formula un algoritmo para dar alta precoz sin tratamiento si no cumple ninguno de sus criterios predictivos.[116]. McLeod estudia tanto el descenso de PTH como el valor absoluto cuando el paciente se encuentra en la reanimación, media de 93 minutos tras la tiroidectomía. Un descenso del 75 % o una PTHrpost <12 pg/ml tiene una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 100 %, 88 %, 70 %, 100 % y 71 %, 95 %, 77 %, 100 % respectivamente , esto permite identificar pacientes con riesgo muy bajo de hipocalcemia y ser dados de alta de forma segura [127].

Dentro de los trabajos que solo analizan el descenso de PTH, Di Fabio identifica que un descenso del 79,5 % como punto de corte tiene una S de 76,2 % y una E de 98,3 % para la hipocalcemia sintomática. Concluye que permite un alta segura ya que identifica a los pacientes en riesgo de desarrollar síntomas [89]. Lo encuentra que un descenso del 75 % tiene una S y E del 100 % y 72 % respectivamente. Sin embargo la precisión de este descenso es del 75 %. Aun así, concluye que es útil para predecir la función paratiroidea e identificar los pacientes en riesgo [66]. Higgins coincide en que un descenso mayor del 75 % a los 20 minutos de la tiroidectomía

6 DISCUSIÓN

tiene una sensibilidad del 63 % con una correlación baja entre el descenso de PTH y la calcemia postoperatoria, especialmente cuando los cifras de PTH basales son inferiores a 20 pg/ml. Cuando esa condición no se cumple dicho descenso ayuda a predecir que enfermos están en riesgo y podría ayudar a un programa de alta precoz [121]. Flores en 46 tiroidectomías totales, compara el descenso con los valores absolutos de PTH. A los 10 minutos un punto de corte de 80 % tiene una sensibilidad de 100 %, una especificidad del 84 % con una precisión de 89,1. Los valores absolutos tanto a los 10 minutos como a las 24h no presentaron una correlación significativa con la hipocalcemia. Por lo tanto, es el gradiente de más de 80 % lo que posibilita identificar los pacientes en riesgo de hipocalcemia e iniciar tratamiento temprano[142].

Vanderley, con una muestra también pequeña encuentra que una cifra de descenso del 73,5 % tiene una S y E de 91,6 y 87,5 % respectivamente, una cifra de PTHrpost una hora tras tiroidectomía tiene igualmente una S y E altas de 93,7 y 91,6 % respectivamente. Al igual que en estos valores la precisión es ligeramente diferente, 89 por 93 % para descenso y valor absoluto respectivamente. Si bien solo lo relacionan con los síntomas y no con la bioquímica concluyen que ambas determinaciones son validas y efectivas[141].

Para terminar la revisión de los trabajos que emplean algún tipo de determinación rápida, tenemos los que usan un valor absoluto, PTHrpost. Barczinsky analiza diferentes puntos de corte tanto de descenso como de PTH absoluta, en diferentes momentos, de los diez minutos hasta 4 horas. Si bien no hay diferencias estadísticamente significativas entre la precisión del descenso del 70 % y la PTHrpost <10 pg/ml, pero esta última tiene mejor S y E. Concluye que una sola medición rápida a las 4 horas predice más enfermos con hipocalcemia bioquímica, siendo el criterio con mejor coste-beneficio pues permite seleccionar que enfermos tratar y darles de alta precoz y segura[87]. Ezzat hace una estudio para valorar si la PTHrpost es pre-

dictora de hipoparatiroidismo inmediato y permanente. Para el primero, un corte de PTHrpost 27 pg/ml presenta una S del 100 % y una E del 84,1 %. Si bien no define hipocalcemia y la muestra es pequeña, concluye que pueden dar altas precoces, ahorrar costes y evitar tratamientos innecesarios [88]. Lang usa un valor de PTHrpost a los 5-10 minutos de 1 pg/ml como punto de corte para tener una S de 82 %. A pesar de que no tiene una precisión del 100 %, con unos valores de PTHrpost superiores a ese valor pueden ser alta el mismo día ya que el riesgo de hipocalcemia es bajo y además de curso leve. La PTHrpost es superior a la calcemia en cuanto a S y E [136]. Por último Reddy en una serie de 100 casos, una PTHrpost a los 20 minutos la S y E es de 91 y 83 % respectivamente en un punto de corte de 9 pg/ml. Por debajo de este punto los pacientes precisan de calcio oral y/o vitamina D, la precisión tampoco llega al 100 %[119].

Determinación estándar.

Son mayoritarios los trabajos que analizan la determinación de la PTHi, su relación con la hipocalcemia y por tanto su utilidad. Se analizan tanto valores absolutos como descensos de PTHi, también la asociación de dos parámetros buscando mejorar precisión, sensibilidad y especificidad. Payne, en tres publicaciones, combina calcemia y PTHrpost a la hora, a las 6h y las 12h para asegurar una S del 100 % e identificar pacientes con hipocalcemia bioquímica y clínica y facilitar así un alta segura en el mismo día, sin tratamiento a un 76 % de casos[143, 74, 144]. Pisanu combina dos puntos de corte de PTHrpost de <12,1 pg/ml y un calcio sérico <7,97 mg/dl a las 6 horas para tener una S y E del 100 % con una precisión del 91 %. Al ser altamente predictivo identifica los pacientes en riesgo de los que pueden ser un alta precoz [124]. Selberherr estudia en 2005, 237 pacientes y observa que con una PTH >15pg/ml y un calcio sérico > 2 mmol/l a las 24 horas tiene una S y E de 83 , 99 y 80 y 86 % respectivamente. Con una PTHrpost < de 10pg/ml tiene una S del 100

6 DISCUSIÓN

pero una E de 92 % y con un calcio < 1,8 mmol/l tiene una S del 100 %. La precisión de la PTH es alta, por encima de 90 % en ambas. Con estos datos puede dar altas sin riesgo y sin tratamiento a las 24h en aquellos casos con PTH > de 15 pg/ml y calcemias >2 mmol/l [128]. Seo en una muestra más grande , 349 casos, encuentra que tanto el descenso de PTH de 70 % y de una PTHrpost a la hora de 10,4 pg/ml tienen una precisión muy alta , (93 y 100 % respectivamente), ambos pueden predecir el riesgo y la necesidad de iniciar tratamiento sustitutivo[125]. Landry divide los 156 casos de su serie en dos grupos según el riesgo de hipocalcemia, alto (síntomas, hipocalcemia bioquímica menos de 7 mg/dl o hipoparatiroidismo menor de 3 pg/ml). A pesar que no indica sensibilidad ni especificidad, una PTH menor de 6 pg/ml y un calcio sérico menor de 8mg/dl a la mañana siguiente son marcadores de alto riesgo de hipocalcemia por lo que en su algoritmo recomiendan tratamiento sustitutivo, aunque ello suponga tratar algunos casos (26 %) del grupo de bajo riesgo[145]. Lecerf estudia tanto el descenso como el valor PTHrpost a las 4h, un gradiente del 68,5 % da una sensibilidad, especificidad y una precisión de 97,4 %, 95,9 % y 90,5 %, respectivamente. Para identificar los pacientes con riesgo de hipocalcemia sintomática, debe subir a un punto de corte de 80,6 %. Con sus resultados establecen un protocolo por el cual dan de alta a las 24 horas sin tratamiento a todos los pacientes que tienen un descenso menor de 68,5 %[117]. Asari analiza varios puntos de corte de PTHrpost, pero los resultados mejoran al combinarlos con la calcemia, aunque es la calcemia del segundo día posttiroidectomía, así consiguen una sensibilidad de 96,3, una especificidad de 96,1, un VPN de 99 %. Con esto concluyen que la combinación de ambos es la mejor opción para poder dar de alta con el mejor coste beneficio a las 48h [146]. Puzziolo en 75 tiroidectomías analiza la relación del descenso y el valor absoluto a las 2 horas, y su correlación con la hipocalcemia. El gradiente tiene una sensibilidad mayor en el corte de 62 % (con una precisión del 93 %) pero para la hipocalcemia en el segundo día. Así, establece un protocolo junto con la calcemia

sérica de la mañana siguiente, si es mayor de 8mg/dl y el descenso fue menor de ese corte, los pacientes son dados de alta a las 24h sin tratamiento [48]. Toniato también analiza el descenso de PTH y el valor absoluto posttiroidectomía a las 24h. Ambas tienen una sensibilidad, especificidad y precisión parecidas, medido a las 24 horas, sin haber una diferencia estadísticamente significativa en las áreas bajo la curva (COR). Si bien la calcemia no es predictiva, la PTH es útil para predecir hipocalcemia [82]. Kala estudia tanto el descenso PTH, corte de 83,5 %, como el valor absoluto, corte de 8pg/ml a la hora de la tiroidectomía. Ambos valores son prácticamente iguales en cuanto a sensibilidad y especificidad, 93,1 y 95,2 vs 93,7 y 95,8 %. Con la misma precisión 95,2 y 95 %. Sin embargo, a los pacientes con calcio inferior a 8mg/dl sin síntomas no son evaluados pues son tratados con calcio. Aun así, concluye que estos dos valores son válidos para predecir e identificar que pacientes pueden beneficiarse de una alta precoz sin o con tratamiento [118]. Chapman analiza el descenso de PTH a las 6h de la cirugía, un descenso del 44 % obtiene una sensibilidad del 100 % a expensas de una especificidad más baja, del 54 %, pero con un VPN del 100 % y una precisión global del 73 %. Presenta mejores resultados que el gradiente a los 10 minutos, por lo que identifica pacientes con menor riesgo de hipocalcemia aunque con mayor número de falsos positivos [78]. Del Rio en una muestra de 108 tiroidectomías encuentra que un punto de corte de descenso de 80 % tiene una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 88 %. La precisión es del 89 %. Sin embargo, añadiendo otro punto de corte, 98 %, aumenta la especificidad al 100 % pero disminuyendo la sensibilidad a 23 %. Con esto estratifica los pacientes en tres grupos de riesgo de hipocalcemia, lo que permitiría identificar un 73 % de pacientes candidatos al alta en 24h y solo un falso positivo con tratamiento innecesario[83]. Karatzanis estudia el descenso a las 24h, con un gradiente del 56 % tiene igual S y E, 80 %. También establece un algoritmo en tres grupos según este descenso, que supera a la PTH absoluta y al descenso de calcio [147]. Khafif en una

6 DISCUSIÓN

muestra de solo 40 casos, estudia dos puntos de corte y la PTH absoluta a los 30 minutos de la tiroidectomía. Un descenso del 50 % tiene la más alta sensibilidad, 92 %, con una especificidad del 66 % y una precisión del 74 %. Con un descenso del 75 % tiene más especificidad pero dado que el objetivo es detectar hipocalcemia, un descenso del 50 % sería útil para un alta precoz [70]. Kovacevic observa que una descenso de 88 % a los 30 minutos tiene una sensibilidad y especificidad del 100 %, con una precisión y un VPN también del 100 % , con lo que permite establecer un protocolo de alta a las 24h de forma segura [148]. Sands analiza varios puntos de corte de descenso a la hora de la tiroidectomía, el 70 % obtiene una S y E de 91 y 98 %. Este resultado lo incorporan a su protocolo de actuación habitual, con la esperanza de disminuir su tasa de hipocalcemias bioquímicas, disminuir tiempo de ingreso y aumentar ahorro económico [149]. Seo en una muestra grande, analiza la relación de la hipocalcemia con la PTH y el descenso a la hora de la cirugía, así como las calcemias. Concluye que tanto una PTH de menos de 10,42 pg/ml y un descenso del 70 % tienen una buena correlación con el riesgo de hipocalcemia tanto bioquímica como sintomática, con una precisión de 93 %, recomienda iniciar tratamiento inmediato a los pacientes que cumplen alguno de estos criterios [125]. Scurry en una muestra de 78 casos observa que tanto el descenso del 75 % como un PTH a los 10 minutos de la tiroidectomía tienen la máxima sensibilidad para detectar hipocalcemia sintomática lo que se emplearía para predecir que enfermos podrían ser dados de alta de forma segura. En su estudio no utilizan estos resultados para tomar ninguna decisión [47]. Schottman utiliza el descenso a las 3h, cuando supera el 80 % los pacientes son tratados y se quedan ingresados al tener una especificidad del 100 % pero una sensibilidad del 27 %. Para tener una sensibilidad del 100 % el corte de descenso debe de ser del 35 %, un descenso inferior a este punto en su algoritmo de tratamiento facilita el alta sin calcio oral[45].

En cuanto a los trabajos que se centran en analizar el valor absoluto tenemos

que la media de PTHrpost es de 12,35 pg/ml (8-23). Los tiempos de extracción son variables. Desde 1h a 24h, pasando por 2, 4, 6, 12h..... Entre los trabajos que toman la muestra de PTH a la hora [150, 73, 151, 65, 152, 153, 154, 126, 155] los cortes son variables pero están cercanos a 15pg/ml . La sensibilidad oscila desde 77 % de Costanzo[154] con un punto de corte de 9,5pg/ml al 100 % en varios trabajos. Lam consigue un 100 % de sensibilidad y especificidad pero en una muestra de solo 40 tiroidectomías[151]; Graff tiene también 100 % de sensibilidad, una precisión de 86 %, y cuando lo combina con una calcemia 6 horas postoperatorias, aumenta la especificidad al 88 %[153]; White analiza la PTH a la hora y las 24h viendo que tiene igual precisión para predecir hipocalcemia, sin embargo con sensibilidades bajas , asocia otros factores de riesgo como la edad y la linfadenectomía para obtener mejores resultados y así tomar la decisión de empezar a tratar en el mismo día [155]; Vescan en un punto de corte de 1,6 pmol/l establece una sensibilidad de 95 % para predecir normocalcemia. Con estos resultados el cirujano puede dar altas más precoces y empezar tratamiento sustitutivos más precoces, en lugar de esperar a que aparezcan los síntomas. Con valores inferiores recomiendan vigilancia y calcemias ya que la especificidad para hipocalcemia es del 99 %, con un solo falso positivo[126]. Con determinaciones posteriores a la hora también hay diversidad de trabajos; a las 4h Lombardi en el año 2004 con una muestra de 51 casos observa que por debajo del valor normal de 10 pg/ml, tiene una sensibilidad del 94 % ya que un caso por encima de ese corte tuvo hipocalcemia bioquímica, con especificidad del 100 % y una precisión muy alta, 98 %. Esto podría ser la referencia para identificar que casos pueden prescindir de tratamiento y ser alta de forma segura[71]; Al-Dharhi a las 6h obtiene una sensibilidad de 95,2 %, una especificidad de 89,7 % con una precisión de 98,1 %, siendo superior que las calcemias seriadas para predecir hipocalcemia. Con este resultado pueden predecir que enfermos pueden estar fuera de riesgo a las 24h de la cirugía[156]. Kim en una muestra de 108 casos con cáncer papilar

6 DISCUSIÓN

estudia la PTH a lo largo de 72h, observa que a las 6h tiene los mejores resultados de S y E, 89 y 88 %, en un corte de 10mg/dl, con una precisión del 89 %. Con esto concluye que sería seguro dar de alta a los casos con PTH mayor de esa cifra[157]. Inversini analiza la PTH entre las 3 y las 6 h en los pacientes según tengan una calcemia superior o inferior a 8mg/dl, en cuyo caso son tratados con calcio oral. Un valor de más de 10pg/ml es el que más precisión tiene comparado con 15 y 20 pg/ml. Un paciente con una analítica con valores superiores a ese corte de calcio y PTH podría ser dado de alta de forma precoz y segura[158]. Entre las 12 y las 24h tenemos varios estudios [146, 159, 84, 79, 72, 160]. Graciano analiza la PTHrpost a las 4 y las 12h y su relación con la hipocalcemia (bioquímica y sintomática). Los resultados son iguales excepto que la especificidad es mayor a las 12h así, crean un algoritmo con un punto de corte de 12 pg/ml, para identificar los pacientes que necesitan calcio precoz y los que pueden irse a la mañana siguiente[159]. La determinación a las 24h tenemos varios trabajos [72, 79, 160, 161, 84]. Diez establece un punto de corte de 13 pg/ml para determinar el riesgo de hipocalcemia, pero la mayor sensibilidad y especificidad lo consigue para la hipocalcemia sintomática, 95 y 76 % respectivamente. Debido al alto número de falsos positivos (36 %), el punto de corte es más útil para descartar casos que hagan síntomas que para determinar cifras bajas de calcio.[72]. Chow compara dos grupos en tiempos diferentes, consecutivos, en uno hace un tratamiento clásico, en otro utiliza la determinación a las 24h de PTH y calcio. Si a las 24h el calcio es mayor de 2 mmol/l y la PTHrpost mayor de 1,6 pmol/l, los pacientes pueden ser dados de alta sin tratamiento. Este protocolo disminuye la tasa de hipocalcemia sintomática de forma significativa aunque no de hipocalcemia bioquímica, así como los casos que precisan calcio intravenoso. Si en el grupo tradicional la estancia es de 4 días, en el grupo que usa la PTH y el calcio de un día. Este protocolo proporciona el modo de ahorrar estancia y costes[79]. Para Cmilansky, cuando los niveles son menores de 15 pg/ml, limite inferior de la

normalidad, obtiene una sensibilidad del 100 %, una especificidad 90 % para detectar síntomas, con una precisión de 92 %. Con este modo de operar los pacientes con niveles superiores a 15 pg/ml pueden ser dados de alta a las 24h de forma segura. Cayo tiene un punto de corte de 10 pg/ml. Por encima de este punto un 10 % de los casos tiene síntomas leves controlados con calcio oral de forma ambulatoria. Con una especificidad del 86 %, cuando las cifras son inferiores a 10 pg/ml, los pacientes se aleatorizan para tratamiento con calcio con o sin vitamina D, aunque necesita de más estudios para confirmar la utilidad y beneficio de esta última, concluye que aun con esa especificidad, los pacientes pueden ser dados de alta sin tratamiento con cifras de PTHrpost mayores de 10pg/ml. [161]. Yano, en una muestra que incluye 260 tiroidectomías totales con linfadenectomía central, obtiene que una PTH inferior a 15 mg/dl a las 24h tiene una sensibilidad de 94,5 % y una especificidad muy baja, del 28,3 %. Su criterio para tratar con suplementos de calcio se basa en las cifras de PTH, de calcemia y de la presencia de síntomas. Un 25 % tiene hipocalcemia pero 77 % presenta hipoparatiroidismo, con 4 falsos negativos. Concluye que la determinación de PTHrpost a las 24h tiene una alta sensibilidad para identificar hipocalcemias pero recomienda asociarlo con las calcemias para iniciar tratamiento sustitutivo [84].

Las revisiones sistemáticas al respecto son unánimes al confirmar la variabilidad de los resultados y la imposibilidad de establecer un criterio único. Ya en en año 2007 la sociedad Australiana de Cirujanos Endocrinos publica una guía sobre el uso de la PTH. Para ello analiza 4 estudios australianos que incluyen 458 pacientes, si bien alguno de esos trabajos son solo presentaciones con el resumen, lo que puede suponer una falta importante de datos. Describe que unas cifras normales de PTH permiten predecir normocalcemia en un 92,6 %, con una especificidad del 70 %. Sin embargo la sensibilidad y especificidad son peores en lo que a predicción de hipocalcemia se refiere, 70,7 y 92 %, además de tener 24 casos (7,7 %) de falsos

6 DISCUSIÓN

negativos. Concluye que una muestra posttiroidectomía a las 4 horas de PTHrpost y que tenga unos valores dentro del rango normal permite predecir normocalcemia, con precisión aceptable y dar de alta con seguridad. De este trabajo también destaca la definición de hipocalcemia bioquímica, estableciendo una cifra aleatoria inferior a 8 mg/dl (2mmol/l) , por debajo del rango de hipocalcemia habitual de los laboratorios, entre 8,4-10,2 mg/dl. Justifica esto por ser clínicamente más significativo: «temporary hypocalcaemia is defined as $cCa^{2+} < 2.00$ mmol/L. Although the normal range is 2.10–2.60 mmol/L, clinically significant hypocalcaemia is uncommon if cCa^{2+} is greater than 2.00 mmol/L and this arbitrary figure is commonly quoted in the published work” [63]. Noordzij también en 2007 revisa 9 publicaciones que emplean tanto PTH rápida como standard con un total de 457 casos. Lo primero que destaca es la variabilidad en la definición de hipocalcemia y en las cifras de la misma, entre 7,2 y 8,4 mg/dl, así como la variación en las cifras de PTH, tanto preoperatorias como posttiroidectomía, en un rango entre el 7 y 12 %. Para controlar esto se utiliza el gradiente de descenso más que el valor absoluto. La determinación post entre 1 o 6 horas tiene una precisión excelente para determinar que paciente presentará hipocalcemia. Concretamente , un descenso del 65 % a las 6h tiene una sensibilidad del 96,4 % y especificidad del 91,4 %. Sobre la existencia de falsos negativos, aunque no aclara cifras, si que justifica que pueden deberse a pacientes que tengan más riesgo de padecer hipocalcemia no por hipoparatiroidismo (disminución absorción intestinal por corticoterapia, tratamientos con furosemida, niveles bajos de reservas de calcio por enfermedad crónica, aumento de demandas de calcio como lactancia , etc.). Concluye que determinar la PTH debe ser considerado para identificar pacientes en riesgo de hipocalcemia , dar de alta precoz o iniciar tratamiento temprano para disminuir estancia [86]. Grodski realiza una revisión bibliográfica buscando tres objetivos: la precisión de PTH para predecir hipocalcemia (que también señala esta por debajo de las cifras establecidas de laboratorio,

<8mg/dl), el momento óptimo de determinación de la hormona y el uso rutinario de calcio oral. Analiza 27 artículos, concluyendo que la PTH puede predecir el riesgo de hipocalcemia pero sin ser 100 % precisa aunque permite estratificar pacientes e indicar cuales se beneficiaran de iniciar tratamiento y alta precoz (24 horas); una determinación de hormona entre 10 minutos y horas después de la cirugía proporcionan resultados igualmente precisos; el uso rutinario de suplementos de calcio puede disminuir la incidencia y severidad de esta hipocalcemia[46].

Mazotas en una revisión de 2017 aborda los diferentes aspectos del tema, definición de hipocalcemia, tipos de PTH, momentos en la toma de muestras, precisión de los resultados obtenidos, etc. La conclusión una vez más es la variabilidad, sin una determinación estandarizada, ni en que momento ni que tipo pueda definirse. No encuentra diferencias significativas entre una sola muestra o un gradiente entre una toma basal y otra posttiroidectomía. Parece que una muestra a las 4 horas aporta una precisión adecuada para seleccionar que pacientes necesitaran suplementos de calcio y/o vitamina D, así como dar de alta precoz a los que no estén en riesgo según este criterio[162]. La Asociación Americana de Tiroides en sus recomendaciones para el manejo ambulatorio de esta cirugía en 2013 (American Thyroid Association Statement on Outpatient Thyroidectomy), establece que la PTH es un indicador temprano de hipocalcemia y que, aunque no está claro el mejor momento de extracción de la muestra, obtenerla entre 1 y 2 horas postoperatorias se ha probado útil en varios estudios. Añadir calcitriol cuando la PTH es menor de 15 pg/ml permite aumentar los niveles de calcio. También recomienda por un lado hacer controles rutinarios de calcemia por los falsos negativos de la PTH e instruir a los pacientes sobre los efectos de la hipocalcemia y su tratamiento. A pesar de que estas recomendaciones están basadas en solo tres artículos, afirma que la PTH facilita un alta tanto en el mismo día como en corta estancia , 23h [25]. Marthur en 2017 realiza una revisión sistemática más amplia que incluye 69 artículos con 9163 pacientes.

6 DISCUSIÓN

Si bien alguno de esos artículos incluye tiroidectomías subtotales las conclusiones finales siguen la tónica anteriormente descrita, inherente variabilidad entre los diferentes sistemas de análisis de calcio y PTH que se usan, justificando que se use el porcentaje de descenso dada una variación del 12 % entre diferentes mediciones de PTH. De hecho, el gradiente tiene menos variabilidad en la precisión del test que el valor absoluto según su revisión (72-100 % vs 34-100 %). También recalca la importancia de los falsos negativos, como a continuación detallo, llegando a ser tan altos como un 50 % en los porcentajes de descenso y un 54 % en los valores absolutos de PTHrpost. Concluye poniendo en relieve la «extremada» heterogeneidad de la literatura sobre el tema, enfatizando que un único valor de PTH no se puede adoptar de forma unánime como predictor de hipocalcemia. Incluso con una PTH normal se puede desarrollar hipocalcemia con lo que justificar su uso en algoritmos que pretendan ser útiles para el paciente y coste-efectivos es discutible[90]. Por último, Yanzon de la Torre realiza una búsqueda de evidencia sobre el tema, llegando a las mismas conclusiones que se repiten en las demás revisiones. La heterogeneidad hace que «existan interrogantes» en cuanto a la estandarización de su uso. Si matiza que la determinación de PTH, a pesar ser más cara que la de la calcemia, ahorra costes en cuanto que una sola muestra puede ser suficiente y que puede facilitar el alta precoz[133].

En resumen, parece claro que la determinación de PTH establece una relación clara con el efecto de la tiroidectomía total sobre las paratiroides, y, si bien no es 100 % sensible ni precisa, la correlación con la hipocalcemia postoperatoria es significativa, lo que la convierte en el mejor parámetro para predecir esta complicación.

Falsos negativos

Un aspecto importante sobre la utilización de pruebas bioquímicas para la creación de un protocolo o algoritmo que implique un tratamiento es el número de falsos

negativos y positivos que tenga, en este caso el gradiente de PTH y la calcemia del día siguiente. Como ya se ha dicho los falsos positivos implican asociar un tratamiento con calcio y rocaltrol a pacientes que en principio no lo necesitarían, pero el riesgo-beneficio es una «coste» terapéutico asumible desde el punto de vista de seguridad clínica. Lo peligroso son los falsos negativos, los casos que se quedarían sin tratamiento según los resultados analíticos pero que realmente lo necesitarían por el riesgo de aparición de hipocalcemia en las horas o días tras la cirugía[148]. Dado que ni la precisión global, ni el VPP y VPN suelen ser del 100 %, es frecuente encontrar falsos negativos en los diferentes trabajos aunque no suelen expresarlo con claridad o no hacen clara referencia a ello, tabla 6.1. Aún con diferentes porcentajes de falsos negativos las conclusiones en cuanto a la utilidad y coste-beneficio son positivas. Cavicci tiene 10 pacientes que presentan hipocalcemia a pesar de estar por encima de los puntos de corte, aclarando que en ciertos casos de descenso de PTH o PTH posttiroidectomía la clasificación en normocalcémicos o hipocalcémicos esta poco definida y aconseja monitorizar a los pacientes. Sin embargo al combinar el descenso con una calcemia $<7,8$ mg/dl tiene una sensibilidad y especificidad del 100 %, lo que permite identificar a los pacientes correctamente[67]. En una muestra de 197 casos, de los que 94 tienen enfermedad de Graves-Basedow y se les realiza una tiroidectomía subtotal, Huang utiliza los valores inferiores a la normalidad de PTH a los 15 minutos, 15 ng/ml, para descartar hipoparatiroidismo. De los 101 casos sin enfermedad de Graves-Basedow, 34 % hacen hipocalcemia con cifras normales de PTH, aunque indica que se recuperan espontáneamente y muy pocos necesitan tratamiento. Del total de la muestra hasta un 43 % resultan en falsos negativos. Con estos resultados concluye que los pacientes con cifras normales de PTH pueden evitar el sobre-tratamiento innecesario con calcio [123]. McLeod tiene un caso que presenta hipocalcemia y que se escapa a los dos puntos de corte que analiza, descenso del 75 % y PTHrpost menor de 12pg/ml en la reanimación. No puede excluir que

6 DISCUSIÓN

sea un error de laboratorio. Su estudio también resulta en dos falsos positivos. Concluye que la probabilidad de hipocalcemia es muy baja si se cumplen sus criterios y el alta es segura [127]. Lang tiene 3 falsos negativos pero afirma que la hipocalcemia que se produce en estos casos es muy leve, que los suplementos necesarios para mantener la calcemia son muy bajos y que no precisarían de tratamiento si se hubieran seguido en los días siguientes. Parece que el criterio que sigue para iniciar dicho tratamiento es la calcemia de la mañana siguiente. Concluye que los enfermos con una PTH por encima de su punto de corte podrían ser dados de alta la misma tarde de la intervención con instrucciones sobre que hacer si apareciesen síntomas de hipocalcemia[76]. A las mismas conclusiones llega Reddy tras encontrar 2 falsos negativos, que precisan de calcio (administrado según la calcemia pues los valores de PTH no son tenidos en cuenta para indicar tratamiento). Indica que esos dos casos seguramente no hubieran precisado suplementos al presentar una hipocalcemia bioquímica leve y que el criterio de alta sin tratamiento según PTH es perfectamente valido en pacientes por encima de su punto de corte , 9pg/ml, incluso el mismo día de la operación pues la probabilidad de tener síntomas es mínima [119]. Cayo en una serie de 143 tiroidectomías tiene 11 casos con síntomas por encima de su corte de 10 pg/ml. Estos casos presentan unos síntomas leves y transitorios que incluso pueden no ser debidos a hipocalcemia, de hecho 7 de esos 11 presentaron una calcemia postoperatoria > de 8mg/dl , pueden ser tratados de forma ambulatoria con calcio oral y pueden ser dados de alta con tranquilidad. Afirma que una PTH >10 pg/ml es un buen indicador de función paratiroidea conservada. No indica claramente que criterio sigue en el estudio para tratar o decidir tratamiento en los falsos negativos pero concluye que los pacientes con PTH por encima de su punto corte son dados de alta sin suplementación [161]. Pisanu en su serie de 112 tiroidectomías , tiene 5 falsos negativos y 4 falsos positivos cuando analiza solo el valor de la PTH que estudian, corte de PTHrpost < de 12,1 pg/ml a la 6h. La sensibilidad

es del 84,8 % con un VPN de 93,6 %. La calcemia también es analizada como factor predictor. Un corte de 7,97mg/dl tiene dos falsos negativos con una sensibilidad de 93,9 % con un VPN de 97,5 %. Los puntos de corte tanto de PTH como de calcemia están calculados para obtener el mínimo número de falsos negativos y positivos, y no teniendo en cuenta las curvas COR como es la norma en la mayoría los artículos revisados. Para mejorar los resultados como se ha comentado anteriormente combina las dos variables bioquímicas, obteniendo 100 % de sensibilidad y especificidad [124] . Cmilansky diferencia en los resultados, según su punto de corte (cifra normal de la PTH que le da su laboratorio), hipocalcemia bioquímica o sintomática. Para la primera tiene 12 falsos negativos, para la segunda 0, con un VPN del 100 %. Si bien según su protocolo trata a las hipocalcemias bioquímicas, el hecho de tener una sensibilidad del 100 % para los síntomas hace que sus conclusiones indiquen que con cifras PTH normales el alta es segura a las 24h y que además se evita sobre-tratamiento con calcio y vitamina D[160]. Díez-Alonso compara un corte de 13 pg/ml para detectar hipocalcemia bioquímica y sintomática. En la primera tiene 19 falsos negativos con una VPN de 48 %, sin embargo para detectar síntomas tiene 1 falso negativo y 11 falsos positivos con un VPN de 97 % y una sensibilidad de 95 %. Con ello concluye que el valor por encima de 13pg/ml de PTHrpost a las 20h permite descartar «prácticamente» la aparición de síntomas por lo que estos pacientes podrían ser dados de alto al día siguiente de la intervención. No aclara que hace con ese falso negativo[72]. Lecerf analiza dos puntos de corte, uno para hipocalcemia bioquímica, descenso de 68,5 % a las 3h, con 1 falso negativo, y descenso del 80 % para síntomas, con 2 falsos negativos. Ambos tratados por la clínica y/o por criterio establecido de hipocalcemia. Aun así, asume el riesgo y también concluye que los pacientes con descensos menores de 80 % pueden ser dados de alta de forma precoz y segura [117]. Le tiene 2 falsos negativos de 94 casos con una PTH por encima de su punto de corte. También explica que estos casos presentan cifras altas de

6 DISCUSIÓN

PTH tienen hipocalcemias autolimitadas con síntomas leves que en la mayoría de los casos no precisarán de tratamiento. También expone un dato importante, 16 % de los pacientes que cumplían criterio de iniciar tratamiento tuvieron síntomas de hipocalcemia a pesar de ello , si bien estos síntomas no trascendieron ni fueron de gravedad[163]. Soon tiene un 7,7 % de falsos negativos para los casos en los que la PTH esta por debajo de cifras normales con síntomas, y un 12 % solo para bioquímica. A pesar de que también miden las calcemias durante 48h de ingreso , estas tienen una sensibilidad muy baja y solo la usan para decidir si, a las 24h, además del calcio añaden calcitriol en los casos con PTH baja a la hora de la tiroidectomía. Con su estudio, concluyen que los pacientes con PTH baja empiezan con calcio oral el mismo día de la intervención pudiendo ser alta al día siguiente en la mayoría de los casos. Si que educan a estos pacientes sobre los síntomas de la hipocalcemia y que hacer si se presentan [152].

En resumen, la presencia de falsos negativos (y positivos) es frecuente. Esto es lógico tras haber analizado los diferentes trabajos que utilizan la PTH de alguna manera y en algún momento como factor predictor, y ver como la sensibilidad y especificidad del 100 % es muy poco frecuente. Es destacable en cualquier caso, como a pesar de estos falsos negativos se realizan protocolos o se toma la decisión de dar el alta de forma precoz, alertando a los pacientes de que hacer en caso de síntomas, o simplemente asumiendo un riesgo muy bajo de que estos sean relevantes.

También hay trabajos que cuestionan o que directamente concluyen que la PTH no es útil para predecir hipocalcemia y lo hacen por la cantidad de falsos negativos. Lombardi, dos años después de publicar que una PTH posttiroidectomía < 10mg/dl a las 4h era predictor de hipocalcemia, aumenta la muestra y , a pesar de comprobar una correlación entre la PTH y la calcemia postoperatoria, la tasa de falsos negativos es de 13,4 % con una sensibilidad del 78 % y una precisión global de 78,6 % para identificar síntomas. Concluye que estos resultados no son suficientemente fiables

para recomendar su uso y que la monitorización continua de calcemias junto con el tratamiento sistemático debiera ser el estándar del cuidado postquirúrgico[129]. A pesar de ello, Rafaelli del mismo grupo que Lombardi, establece un protocolo clasificando los pacientes que recibirán o no tratamiento según las cifras de PTHrpost a las 4h y la calcemia a las 24 horas, así consigue estratificar 3 grupos lo que permite evitar tratamientos innecesarios a un 63 % de los casos e identificar los casos que no tendrán riesgo de hipocalcemia [132]. Sahli en una muestra de 218 casos estudia diferentes puntos de corte, tanto absolutos como descensos. Los falsos negativos en los diferentes puntos de corte están entre 33,6 y 63,5 % y unos falsos positivos de hasta 32,4 %. Concluye así que tanto una sola determinación aislada a la hora de la tiroidectomía como en descenso superior al 50 % no solo sobretrataría un porcentaje significativo de casos si no que dejaría sin tratar a un porcentaje demasiado elevado[164]. Del Rio en una muestra de 1006 tiroidectomías analiza la PTH a las 24h. Presenta una tasa de hipocalcemia de 25,1 %, la PTH con cifras en rangos normales se dio en 52 de 101 casos con hipocalcemia, 51,4 % de falsos negativos. También concluye que estos datos son demasiado pobres para considerar la PTH como predictivo de hipocalcemia[68].

6 DISCUSIÓN

Tabla 6.1: Falsos negativos (FN) reflejados en otras tantos artículos . Entre paréntesis, en la columna de falsos negativos (FN) el valor de la PTH absoluta. S/E, sensibilidad y especificidad respectivamente. VPN, valor predictivo negativo.

Autor	N	Tipo PTH	Tiempos	S/E	Criterio (descenso %, PTHrpost)	FN (N)	VPN
Barczynsky	200	Rápida	4h	95/99	PTHrpost <10	1	99
Cavicchi	106	PTHi	0-10'-16h	100/85	Descenso > 55 % + Ca <7,8	10	100
Huang	197	Rápida	0-15'	100/97	PTHrpost <15ng/L	42(79)	100
Lang	117	Rápida	10'	82/95	PTHrpost <1,pmol/l	3	96
McLeod	69	Rápida	0-93	100/88	> 75 % o PTHrpost < 2pg/l	1	100 (8)
Reddy	100	Rápida	20	92/83	PTHrpost <9 pmol/	2	96
Cayo	143	PTHi	24h	58/86	PTH < 10pg/ml	11	90
Cmilansky	115	PTHi	24h	100/90 (36)	PTHrpost <15pg/ml	0	100
Diez-Alonso	67	PTHi	20h	95/76	PTHrpost >13	20	97
Le	125	PTHi	1h	-	PTHrpost <12	2	-
Lecerf	137	PTHi	0-4h	97/95	> 68,5 %	3	99(94)
Pisanu	112	PTHi	6h	100/100	PTHrpost < 12V + Ca 24h <7,9	5	94
Soon	79	PTHi	1h	92/78	PTH < 1 pmol/l	15	98
Gutiérrez	328	Rápida	0-10	100/55	PTH>60 % ó Ca24h<7,4	0	100

Calcemias como factor predictor

La analítica de calcio posttiroidectomía ha sido el parámetro de referencia para el control evolutivo de los pacientes [147, 153]. Si bien sigue siendo fundamental, los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN así como los falsos negativos y la precisión global distan de los altos porcentajes que tiene la PTH como variable predictora. Sin embargo, como se viene poniendo en evidencia también existe he-

terogeneidad en los diferentes estudios publicados. De hecho, la decisión de iniciar tratamiento ha sido sustentada clásicamente (y sigue siendo en muchos casos bien en los niveles de hipocalcemia bioquímica y/o en la aparición de síntomas. Järhult en una serie de 640 casos (con tiroidectomía bilateral) propone tratar solamente a los pacientes sintomáticos que son un 9,8 % frente al 64,4 % de los bioquímicos. El 11 % de los casos sintomáticos regresaron a urgencias precisando de calcio intravenoso y 9 casos presentaron síntomas tras el alta. Encuentra que la mayoría de las hipocalcemias bioquímicas no presentan clínica [165]. Pfeleiderer mide el calcio a las 6h y al día siguiente. Tanto esta calcemia como la diferencia entre ambas son significativas para predecir hipocalcemia. Según el punto de corte de dichas calcemias y diferencias entre ambas llega a tener 100 % de sensibilidad con especificidades por debajo del 80 %. Estos resultados ayudan a predecir tanto la hipocalcemia transitoria como la permanente [91]. Otros autores encuentran las calcemias útiles aunque (tanto seriadas como puntuales) con unos valores de sensibilidad, especificidad, VPP,VPN y precisión bajos comparadas con la PTH [66, 67, 116, 150, 166, 68, 95]. Pero como hemos visto la calcemia puede ser la clave para aumentar esos valores y permitir crear un protocolo más seguro y efectivo [143, 67, 124, 48, 153, 64, 84, 167], y aunque la PTH pueda ser la base de la toma de decisiones, la calcemia no se excluye del algoritmo y es habitual determinaciones previas al alta del paciente.

Discusión de los resultados del presente estudio

En referencia al presente estudio, se diseña en dos fases para poder analizar los parámetros bioquímicos que determinen el riesgo de hipocalcemia sintomática. Así, la Fase 1 lo constituyeron el grupo de pacientes (328) sobre los que se obtuvieron los datos para la realización del algoritmo predictivo. Esta fase inicial se pudo llevar a cabo dado que los pacientes permanecían ingresados hasta que estaban clínica y bioquímicamente estables, lo que obligaba a una observación hospitalaria de al

6 DISCUSIÓN

menos 48 horas.

Un 25 % de estos 328 casos presentaron a lo largo del ingreso síntomas de hipocalcemia, (Grupo B), siendo tratados todos con calcio. Otro grupo de 29 pacientes, (Grupo C), presentó hipocalcemia bioquímica en grado variable, tratados, según las cifras de calcemia y a juicio del cirujano, con calcio oral para que pudiesen irse de alta de forma segura.

No hay diferencias estadísticas en cuanto al sexo de los tres grupos, pero si para la media de edad (Grupo A de 55,5 ($\pm 13,2$) años, Grupo B 50,9 ($\pm 12,3$) años). No hay diferencias significativas entre la PTHr y la calcemia preoperatoria entre los grupos. Se analizan diferentes puntos de corte tanto de PTHrpost, como del descenso y calcemias en los tres grupos de enfermos. La relación entre la PTHrpre a la postoperatoria es estadísticamente significativa más baja, $p < 0,001$, tanto en valor absoluto como en el gradiente de descenso. Lo mismo que la calcemia a las 24h, que es más baja en los grupos B y C que en los casos asintomáticos, $p < 0,001$. Al igual que la mayoría de los artículos revisados sobre el tema, ni los tres puntos de corte de valores absolutos de PTH, 10,12 y 15 pg/ml, ni los de descenso, 60, 65, 70 y 80 % tienen una sensibilidad del 100 %. La calcemia a las 24h tiene peor resultado en los cuatro puntos de corte, la sensibilidad va de 58,3 a 79,8 %. Dado que lo que se pretende es una sensibilidad cercana a 100 % con objeto de evitar falsos negativos, se calculan los puntos de corte según estos valores y no según las curvas COR como se ha hecho en algún otro trabajo [124]. Por otro lado el área bajo la curva tanto de la PTHrpost como de la calcemia a las 24h tiene unas cifras de 0,89 en el Grupo B y de 0,86 en el Grupo B+C. En relación con el descenso de PTHr, dicha área bajo la curva tiene un valor de 0,9 en el Grupo B y de 0,87 para el Grupo B+C. En relación a la calcemia a las 24h el área bajo la curva para el Grupo B es 0,9 y para el Grupo B+C es de 0,87. Como se puede observar son valores bastantes cercanos, destacando el descenso de PTHr. Dado que buscamos la máxima sensibilidad y evitar los

falsos negativos necesitamos asociar los descensos de niveles de PTH con las cifras de calcemia. Esto se consigue al combinar un descenso de PTH de 60 y 65 % junto con una calcemia a las 24 horas de menos de 7,4 mg/dl, que era el corte de calcemia con más alta sensibilidad y que además es la calcemia media y mediana del grupo C. Cualquiera de los dos descensos tiene una sensibilidad del 100 %, con VPN del 100 % y 0 % de falsos negativos, cuando se combinan estos parámetros. Sin embargo, el valor aislado de 60 % tiene mejor sensibilidad y menos falsos negativos, por lo que finalmente es este punto el elegido para crear el protocolo que sirvió para la fase 2. Probablemente con un descenso del 65 % en vez de 60 % no habría habido diferencias.

Hay otros factores de riesgo que afectan a la probabilidad de desarrollar hipocalcemia. Sexo, edad, hipertiroidismo, cirugía oncológica, Enfermedad de Graves, número de paratiroides vistas o implantadas, tratamientos farmacológicos, enfermedad crónica, etc. que en la literatura se analizan y contradicen. No era el objeto de este proyecto de investigación, dado que la hipocalcemia se produce en última instancia por lesión paratiroidea, los esfuerzos se han dirigido en analizar la relación entre la tiroidectomía y la secreción de esta paratohormona.

Desde un punto de vista metodológico consideramos la importancia de un grupo control con hemitiroidectomías. Desde un punto de vista teórico, el respetar uno de los lóbulos del tiroides la función paratiroidea debiera quedar intacta, respaldando la idea de que la tiroidectomía total produce un daño sobre la secreción de las paratiroides. Al analizarlo, apreciamos como la PTHrpost (34,6 pg/ml vs 57,7pg/ml), el descenso de PTH (48 %vs 29,7 %) y las calcemias a las 24h (7,6mg/dl vs 8,2mg/dl) varían significativamente, $p > 0,001$ entre total y hemitiroidectomía. Sin embargo hay un descenso de la PTHr tras la lobectomía respecto de la basal (84,3pg/ml vs 57,7 pg/ml). Este hecho ya lo describe Miccoli en una muestra de 77 tiroidectomías en las que mide la PTH de forma basal, tras extirpación de uno de los lóbulos y tras

6 DISCUSIÓN

completar el resto. La diferencia entre la basal y la lobectomía es significativa en su estudio, aunque no ocurra en todos los casos. Postula que una o dos glándulas pueden afectar la secreción global de PTH y que la tiroidectomía afecta la función paratiroidea en casi todos los casos [168]. No solo afecta la secreción de PTH sino también afecta a la calcemia a las 24 horas como se ha visto en otros trabajos[89], y en nuestra serie ($9,4 \pm 0,7$ vs $8,2 \pm 0,4$).

Según los falsos positivos de la fase 1, se tratarían 92 casos innecesariamente si el cálculo se hace solamente sobre la hipocalcemia sintomática y 115 sobre el total de pacientes que precisan calcio. Esto supone un 30.8 % (52 % con test positivo) y un 36.3 % (58,6 % con test positivo) respectivamente sobre el total de enfermos de cada grupo. Vemos, al igual que ocurría con las áreas bajo la curva de los valores bioquímicos analizados, que las diferencia entre los pacientes solo sintomáticos y el total de pacientes con hipocalcemia mantenida (Grupo B+C) son parecidas.

Pacientes de la fase 2.

El protocolo se aplica a 121 casos, prácticamente a un 80 % de los casos con indicación de tiroidectomía total, porcentaje que va aumentando hasta llegar al 95,5 % solo en el año 2017.

De todos ellos , 59 casos (48 %) precisaron calcio con calcitriol según protocolo. En solo 1 caso se inició el tratamiento al comprobar que la calcemia de la día siguiente era menor de 7,4 mg/dl con un descenso de PTH menor del 60 % el día anterior. Era una mujer joven con IMC de 19 kg/m^2 , una albuminemia de 3 gr/dl (3,5-5,2gr/dl) y un calcio corregido de 7,1 mg/dl.

En lo referente a la comparativa con los pacientes de la fase 1 vemos que hay diferencias significativas respecto a los diagnósticos de BMN y bocio nodular así como a los tratamientos de tiroidectomía total y completar tiroidectomía. De hecho la proporción de cáncer es casi el doble en el grupo del protocolo, 33,1 vs 18,3 %, aunque

no las linfadenectomías asociadas 5,5 vs 8,26 %. En el sexo y la edad no hay diferencias significativas. Puede que la diferencia en el tamaño muestral tenga algo que ver o no, porque los criterios de inclusión son prácticamente los mismos y además la Fase 2 empieza de forma consecutiva, con criterios de elección semejantes.

Una de las consecuencias de empezar a tratar de forma precoz en esta Fase 2 es la disminución de casos sintomáticos 4,9 % vs 25,6 % , $p < 0,001$, así como los pacientes que precisan calcio intravenoso durante el ingreso, 6,4 % vs 0 %, $p < 0,001$.

La eficacia del algoritmo se comprueba al analizar los pacientes que presentan síntomas tras el alta y que precisan de atención urgente. En los pacientes de la fase 2, cinco casos acudieron a urgencias por clínica sospechosa de hipocalcemia, en solo dos se constató por clínica y analítica. Ambos dos cumplieron el criterio de descenso de PTH por lo que al alta tenían una dosis de 1500 mg/día de calcio con $1\mu\text{gr/día}$ de calcitriol. Es posible que, como se recoge en las publicaciones analizadas, una parte de los pacientes sufra de síntomas muy leves de hipocalcemia, autolimitados, y que no le den especial importancia al ver que en unos días desaparecen o no se repiten, en escasas ocasiones lo refieren en la revisión en consulta. En algún paciente puede suponer una preocupación que acabe en un cuadro de ansiedad aguda empeorando la situación. Los otros tres casos que acudieron a urgencias pudieron tener leves síntomas que les creó un cuadro de ansiedad que les hizo acudir al hospital aunque en su valoración no había parestesias y las cifras de calcemia eran normales. Ambos tres cumplieron también los criterios de tratamiento preventivo según protocolo. Es muy difícil predecir que pacientes van a necesitar mayores dosis de tratamiento sustitutivo, en la literatura son variables, entre 1 y 3 gr, con o sin análogos de vitamina D. De nuestra serie, los pocos casos que han presentado complicaciones por hipocalcemia aun tomando el tratamiento por protocolo nos hace pensar que los resultados son aceptablemente buenos, aun sabiendo que algún caso puede presentar síntomas leves a pesar de calcio oral. El objetivo del algoritmo, que

6 DISCUSIÓN

era no dejar potenciales enfermos sin tratamiento, se ha conseguido en su totalidad.

En el aspecto económico, el análisis se centra en la parte diferencial desde el punto de mayor ahorro que es la estancia hospitalaria. La cuantía de las pruebas analíticas y tratamientos son mucho menores, por lo que no se consideran. En la fase 1 la estancia media es de $2,4 \pm 0,9$ días, que aumentaba a $3,4 \pm 1,2$ días en los pacientes sintomáticos. Como se ha descrito en los resultados, los 121 casos del protocolo tienen una estancia de un día, esto supone un ahorro de mas del doble, que casi se triplica en los casos con síntomas. Excluir pacientes con importantes bocios intratorácicos o enfermos que por morbilidad concomitante y situaciones personales vayan a precisar mas de un día adicional de ingreso ayuda a este factor. Aun así, la seguridad del protocolo favorece y estimula que más casos se beneficien de él. Para el enfermo, disminuir la estancia supone evitar la incomodidad de permanecer en el hospital a la espera de comprobar, en muchas ocasiones, una resolución analítica más que sintomática. Es una ventaja difícil de cuantificar pero muy estimada dada la edad de nuestros casos, la mayoría en edad laboral, con hijos o personas dependientes, etc. El hecho de irse de alta con un criterio científico, con una revisión en consulta a los 7-10 días del alta (en los casos de alta con calcio oral), con las explicaciones pertinentes sobre el tratamiento también contribuye al bienestar global del paciente. Por otro lado, disminuir la estancia beneficia al Servicio de Cirugía, al Hospital y al propio paciente y su entorno. El aumento de la disponibilidad de camas para los ingresos de cirugías de corta estancia, que tanto recambio de pacientes tienen, facilita que no se ingresen en otras áreas de hospitalización o que no se tengan que suspender por falta de camas.

La revisión a la semana de los pacientes que precisaron de tratamiento al alta facilita el control de las calcemias y también acorta los tiempos de suspensión de los mismos. Clásicamente, los pacientes de la fase 1, se citaban al mes, se controlaban a más largo plazo con lo que la retirada definitiva podía demorarse mucho mas. En

la tabla 5.27 se exponen los datos de calcemias y PTHs en las primeras revisiones. A pesar de que los pacientes con tratamiento por hipocalcemia sintomática tienen unas medias levemente inferiores, están en el rango de la normalidad. En el conjunto de pacientes las cifras se normalizan rápidamente en la mayoría de los casos. Como se ha mencionado la mayoría de los pacientes con calcio oral del protocolo se retiran en el primer mes de la cirugía, con diferencia estadísticamente significativa respecto de la fase 1. Esto hace disminuir el número de consultas lo que también es muy positivo, desde varios puntos de vista, el económico incluido. Apoyando esta idea, Youngwirth encuentra que en una serie consecutiva de tiroidectomías totales, el 73 % de los casos con hipoparatiroidismo transitorio recuperan la normalidad en la función paratiroidea en la semana siguiente a la cirugía[169]. Sin embargo, la revisión sucesiva en consultas puede deberse a otros problemas como necesidades terapéuticas o protocolos oncológicos, por lo que no ha sido objetivo directo de este estudio.

Limites del trabajo

Las limitaciones y debilidades del estudio realizado son varias. En primer lugar tenemos el análisis retrospectivo de los enfermos de la primera fase. Aunque para analizar el efecto de la tiroidectomía sobre la secreción de la PTH caben varios tipos de diseño de estudio, dos muestras comparadas de forma prospectiva[74], tratamiento habitual analizando efecto de la cirugía de la PTH[79], etc., nos parecía que la manera de ver la relación entre los síntomas y los cambios bioquímicos (tanto de PTH como de calcio) era analizar primero una muestra con el protocolo clásico y ver si las relaciones entre aquellas permitían crear un algoritmo. Si bien no se ha tenido en cuenta un punto de corte de hipocalcemia, si que «encontramos» dicho punto de corte al realizar el análisis del Grupo C y que son tratados con calcio a juicio del cirujano (como también se ha publicado[84]), esto puede suponer un sesgo

6 DISCUSIÓN

de selección a la hora de analizar el conjunto de pacientes de la fase 1. Sin embargo, en otros estudios se define este grupo como pacientes en riesgo, o con hipocalcemia solo bioquímica y son tratados igual [77, 72, 147]. Por esta razón no se quitaron del análisis y además sirvieron para establecer un punto de corte de calcemia a las 24h. En segundo lugar, a pesar de que los criterios de exclusión para ambas fases han sido seguidos con rigurosidad puede que algún enfermo con incipiente insuficiencia renal no valorada por nefrología, o bocios con componente intratorácico que no lo eran en estudio preoperatorio se hayan incluido en el análisis final, aunque dado el tamaño muestral no haya tenido influencia. En cualquier caso, los enfermos de ambas fases han sido consecutivos y la indicación de tiroidectomía no ha supuesto un factor de exclusión. En tercer lugar, ya se ha hecho referencia a que al inicio del protocolo algún enfermo comenzó los suplementos de calcio y calcitriol al día siguiente. En cuarto lugar, puede haber habido errores de laboratorio, en alguna ocasión se ha repetido la calcemia de las 24h por ser anormalmente baja para en un segundo tiempo comprobar que no era real. Los errores de la PTH rápida no se podían repetir ni comprobar con una PTH estándar y no podemos descartar que hayan existido. No se han tenido en cuenta los niveles de vitamina D previos a la cirugía, como se ha explicado, la población de estudio es propensa a tener hipovitaminosis, tampoco los niveles de otros iones como fósforo y magnesio aunque los artículos analizados tampoco les han tenido como variables que afecten la PTH posttiroidectomía. En los controles en consulta un pequeño porcentaje no se había podido hacer la analítica de calcio de control en el centro de salud y tuvo que repetirse en la semana o semanas siguientes, según la fase del estudio.

Cambiar una forma de trabajar asentada durante mas de cuarenta años puede resultar compleja, difícil y crear rechazo. En términos generales la aplicación del protocolo ha sido bien recibida y aplicada, aunque como se ha mencionado algún enfermo inicial no comenzó el tratamiento hasta el día siguiente, tanto por el resto

de cirujanos residentes como sobretodo por enfermería (que ya estaba entrenada en el manejo de estos enfermos) considero un éxito la implementación y asimilación del mismo a lo que ha ayudado, indudablemente, la percepción de gran beneficio a la par que seguridad para los pacientes.

Un área de mejora sería poder realizar una sola determinación de PTH intacta horas después de la cirugía. Como se ha mencionado, supone más incomodidad para el paciente y depender de personal de enfermería quizás no tan familiarizado como en el propio quirófano, además de un cirujano que compruebe posteriormente los resultados. A pesar de la disparidad y variabilidad antes expuesta, parece que la literatura se inclina hacia una sola toma de PTHi como mejor método de análisis, lo que sería por otra parte condición imprescindible para hacer programas de cirugía ambulatoria.

7 CONCLUSIONES

1. La tiroidectomía total afecta a la secreción de PTH y por lo tanto de calcemia postoperatoria.
2. Las determinaciones perioperatorias de PTHr y calcio y su relación con la hipocalcemia permiten crear un algoritmo de predicción de riesgo de la misma.
3. Este algoritmo permite identificar y seleccionar con un criterio científico qué pacientes están en riesgo de desarrollar hipocalcemia sintomática, precisando tratamiento precoz con calcio y calcitriol, evitando generalizar a todos los pacientes dicho tratamiento suplementario.
4. La aplicación de este algoritmo permite dar de alta con seguridad en un régimen de 24 horas a la mayoría de los pacientes.
5. El protocolo conlleva un ahorro económico considerable, más del 50 % de media por paciente y día de ingreso si se compara con el tratamiento y control postoperatorio clásico.

Bibliografía

- [1] Sedgwick CE. Surgical technique. Major Probl Clin Surg. 1974;15(0):170–201.
- [2] Randolph GW. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands: Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features. Elsevier Health Sciences; 2012.
- [3] Dorairajan N, Pradeep PV. Vignette thyroid surgery: a glimpse into its history. Int Surg. 2013 Jan-Mar;98(1):70–75.
- [4] Beaugié JM. Principles of Thyroid Surgery. Grune & Stratton; 1975.
- [5] Zeiger MA, Shen WT, Felger EA. 'The Supreme Triumph of the Surgeon's Art': A Narrative History of Endocrine Surgery: A Narrative History of Endocrine Surgery. Lulu.com; 2012.
- [6] Rutkow IM. William Halsted and Theodor Kocher: "an exquisite friendship". Ann Surg. 1978 Nov;188(5):630–637.
- [7] Felger EA, Zeiger MA. The Death of an Indian Rhinoceros. World Journal of Surgery. 2010 Aug;34(8):1805–1810.
- [8] Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, Leoutsakos B. The history of the parathyroid glands. Hormones (Athens). 2011;10(1):80–4.

Bibliografia

- [9] Halsted WS, Evans HM. I. The Parathyroid Glandules. Their Blood Supply and their Preservation in Operation upon the Thyroid Gland. *Ann Surg.* 1907 Oct;46(4):489–506.
- [10] MacCallum WG, Voegtlin C. ON THE RELATION OF TETANY TO THE PARATHYROID GLANDS AND TO CALCIUM METABOLISM. *J Exp Med.* 1909 Jan;11(1):118–151.
- [11] Oertli D, Udelsman R. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands.* Springer Science & Business Media; 2012.
- [12] Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. IMMUNOASSAY OF BOVINE AND HUMAN PARATHYROID HORMONE. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1963 May;49(5):613–617.
- [13] Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol.* 2005 Dec;187(3):311–325.
- [14] Pellitteri PK. Intraoperative assessment of parathyroid hormone. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2009 Mar;20(1):60–65.
- [15] Jüppner H, Abou-Samra AB, Freeman M, Kong XF, Schipani E, Richards J, et al. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science.* 1991 Nov;254(5034):1024–6.
- [16] Doran HE, England J, Palazzo F, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. Questionable safety of thyroid surgery with same day discharge. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012 Nov;94(8):543–7.
- [17] Doran HE, Palazzo F. Ambulatory thyroid surgery: do the risks overcome the benefits? *Presse Med.* 2014 Mar;43(3):291–6.

- [18] Hopkins B, Steward D. Outpatient thyroid surgery and the advances making it possible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Apr;17(2):95–99.
- [19] Terris DJ, Moister B, Seybt MW, Gourin CG, Chin E. Outpatient thyroid surgery is safe and desirable. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr;136(4):556–9.
- [20] Perera AH, Patel SD, Law NW. Thyroid surgery as a 23-hour stay procedure. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014 May;96(4):284–8.
- [21] Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):189–98.
- [22] Mirnezami R, Sahai A, Symes A, Jeddy T. Day-case and short-stay surgery: the future for thyroidectomy? *Int J Clin Pract.* 2007 Jul;61(7):1216–22.
- [23] Steckler RM. Outpatient thyroidectomy: a feasibility study. *Am J Surg.* 1986 Oct;152(4):417–9.
- [24] Mowschenson PM, Hodin RA. Outpatient thyroid and parathyroid surgery: A prospective study of feasibility, safety, and costs. *Surgery.* 1995;118(6):1051 – 1054.
- [25] Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, Inabnet WB 3rd, Kandil E, Orloff L, et al. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. *Thyroid.* 2013 Oct;23(10):1193–202.
- [26] Ayala MA, Yench MW. Outpatient Thyroid Surgery in a Low-Surgical Volume Hospital. *World J Surg.* 2015 May;.
- [27] Segel JM, Duke WS, White JR, Waller JL, Terris DJ. Outpatient thyroid surgery: Safety of an optimized protocol in more than 1,000 patients. *Surgery.* 2016 Feb;159(2):518–23.

Bibliografia

- [28] Sánchez-Blanco JM, Recio-Moyano G, Guerola-Delgado A, Gómez-Rubio D, Jurado-Jiménez R, Torres-Arcos C. [Thyroidectomy in the ambulatory setting. A prospective study]. *Cir Esp*. 2006 Oct;80(4):206–13.
- [29] Wu G, Pai SI, Agrawal N, Richmon J, Dackiw A, Tufano RP. Profile of patients with completion thyroidectomy and assessment of their suitability for outpatient surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Nov;145(5):727–31.
- [30] Ortega J, Cassinello N, Lledo S. [‘Same-day’ thyroid surgery. Results after 805 thyroidectomies in a fast-track program]. *Cir Esp*. 2007 Aug;82(2):112–116.
- [31] Weiss A, Parina RP, Tang JA, Brumund KT, Chang DC, Bouvet M. Outcomes of thyroidectomy from a large California state database. *Am J Surg*. 2015 Dec;210(6):1170–7.
- [32] Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Sep;393(5):667–73.
- [33] Promberger R, Ott J, Kober F, Koppitsch C, Seemann R, Freissmuth M, et al. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Br J Surg*. 2012 Mar;99(3):373–9.
- [34] Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of Thyroid Surgery: Analysis of a Multicentric Study on 14,934 Patients Operated on in Italy over 5 Years. *World Journal of Surgery*. 2004 Mar;28(3):271–276.
- [35] Liu J, Li Z, Liu S, Wang X, Xu Z, Tang P. Risk factors for and occurrence of postoperative cervical hematoma after thyroid surgery: A single-institution study based on 5156 cases from the past 2 years. *Head Neck*. 2014 Sep;.

- [36] Orosco RK, Lin HW, Bhattacharyya N. Ambulatory thyroidectomy: a multisite study of revisits and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jun;152(6):1017–23.
- [37] Leyre P, Desurmont T, Lacoste L, Odasso C, Bouche G, Beaulieu A, et al. Does the risk of compressive hematoma after thyroidectomy authorize 1-day surgery? *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Sep;393(5):733–7.
- [38] Chadwick D. British association of endocrine & thyroid surgeons fourth national audit. [S.l.]: Dendrite Clinical Systems; 2012.
- [39] Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg.* 1998 Jul;176(1):71–5.
- [40] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery.* 2003 Feb;133(2):180–5.
- [41] Vashishta R, Mahalingam-Dhingra A, Lander L, Shin EJ, Shah RK. Thyroidectomy outcomes: a national perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Dec;147(6):1027–1034.
- [42] Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoulx M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg.* 1998 Jul;22(7):718–724.
- [43] Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg.* 2004 Jul;240(1):18–25.

Bibliografia

- [44] Chadwick D, Kinsman R, Walton P. British association of endocrine & thyroid surgeons fifth national audit. [S.l.]: Dendrite Clinical Systems; 2017.
- [45] Schlottmann F, Arbulú ALC, Sadava EE, Mendez P, Pereyra L, Fernández Vila JM, et al. Algorithm for early discharge after total thyroidectomy using PTH to predict hypocalcemia: prospective study. *Langenbecks Arch Surg*. 2015 Oct;400(7):831–6.
- [46] Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg*. 2008 Jul;32(7):1367–73.
- [47] Scurry WCJ, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BCJ. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2005 Aug;115(8):1362–1366.
- [48] Puzziello A, Gervasi R, Orlando G, Innaro N, Vitale M, Sacco R. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: could intact parathyroid hormone be a predictive factor for transient postoperative hypocalcemia? *Surgery*. 2015 Feb;157(2):344–8.
- [49] Zou Z, Jiang Y, Xiao M, Zhou R. The Impact of Prophylactic Dexamethasone on Nausea and Vomiting after Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014 10;9(10):e109582.
- [50] Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014 Mar;101(4):307–20.
- [51] Edafe O, Prasad P, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Incidence and predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia in a tertiary endocrine surgical unit. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014 Apr;96(3):219–23.

- [52] Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Mar;132(3):490–4.
- [53] Al-Dhahri SF, Mubasher M, Mufarji K, Allam OS, Terkawi AS. Factors predicting post-thyroidectomy hypoparathyroidism recovery. *World J Surg.* 2014 Sep;38(9):2304–2310.
- [54] Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha KS, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery.* 2015 Dec;158(6):1492–9.
- [55] Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, Moscato U, Bellantone C, Carrozza C, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery.* 2016 Jan;159(1):78–85.
- [56] Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin d3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg.* 2007 Dec;142(12):1182–1187.
- [57] Hermann M, Ott J, Promberger R, Kober F, Karik M, Freissmuth M. Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *Br J Surg.* 2008 Dec;95(12):1480–7.
- [58] Chia SH, Weisman RA, Tieu D, Kelly C, Dillmann WH, Orloff LA. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jan;132(1):41–45.

Bibliografia

- [59] Ozogul B, Akcay MN, Akcay G, Bulut OH. Factors affecting hypocalcaemia following total thyroidectomy: a prospective study. *Eurasian J Med*. 2014 Feb;46(1):15–21.
- [60] Alía P, Moreno P, Rigo R, Francos JM, Navarro MA. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Clin Pathol*. 2007 Apr;127(4):592–7.
- [61] Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during total thyroidectomy as a guide for the surgeon to selective parathyroid tissue autotransplantation. *World J Surg*. 2008 May;32(5):822–8.
- [62] Bozec A, Guevara N, Bailleux S, Castillo L, Santini J. [Early PTH assay after total thyroidectomy: predictive factor for post operative hypocalcemia?]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(3):141–144.
- [63] AES Guidelines 06/01 Group. Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg*. 2007 Apr;77(4):199–202.
- [64] Wong C, Price S, Scott-Coombes D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J Surg*. 2006 May;30(5):825–32.
- [65] Le TN, Kerr PD, Sutherland DE, Lambert P. Validation of 1-hour post-thyroidectomy parathyroid hormone level in predicting hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43:5.
- [66] Lo CY, Luk JM, Tam SC. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Ann Surg*. 2002 Nov;236(5):564–569.

- [67] Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, Fernandez IJ, Bordonaro C, Saggese D, et al. Accuracy of PTH assay and corrected calcium in early prediction of hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 May;138(5):594–600.
- [68] Del Rio P, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M. The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Apr;132(4):584–6.
- [69] Grodski S, Lundgren CI, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Postoperative PTH measurement facilitates day 1 discharge after total thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Feb;70(2):322–5.
- [70] Khafif A, Pivoarov A, Medina JE, Avergel A, Gil Z, Fliss DM. Parathyroid hormone: a sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jun;134(6):907–10.
- [71] Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery.* 2004 Dec;136(6):1236–41.
- [72] Díez Alonso M, Sánchez López JD, Sánchez-Seco Peña MI, Ratia Jiménez T, Arribas Gómez I, Rodríguez Pascual A, et al. [Serum PTH levels as a predictive factor of hypocalcaemia after total thyroidectomy]. *Cir Esp.* 2009 Feb;85(2):96–102.
- [73] Cote V, Sands N, Hier MP, Black MJ, Tamilia M, MacNamara E, et al. Cost savings associated with post-thyroidectomy parathyroid hormone levels. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Feb;138(2):204–8.
- [74] Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, Tamilia M, Mac Namara E, Young J, et al. Be-

Bibliografia

- nefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Sep;133(3):386–90.
- [75] Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PHG, Bath JMT, Yeh MW. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg.* 2010 Mar;34(3):532–537.
- [76] Lang BHH, Yih PCL, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg.* 2012 Jun;36(6):1300–1306.
- [77] Albuja-Cruz MB, Pozdeyev N, Robbins S, Chandramouli R, Raeburn CD, Klopper J, et al. A "safe and effective" protocol for management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Am J Surg.* 2015 Dec;210(6):1162–9.
- [78] Chapman DB, French CC, Leng X, Browne JD, Waltonen JD, Sullivan CA. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol.* 2012 Mar-Apr;33(2):216–220.
- [79] Chow TL, Choi CY, Chiu ANK. Postoperative PTH monitoring of hypocalcemia expedites discharge after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol.* 2014 Nov-Dec;35(6):736–740.
- [80] Quiros RM, Pesce CE, Wilhelm SM, Djuricin G, Prinz RA. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *Am J Surg.* 2005 Mar;189(3):306–9.
- [81] Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels

- after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery*. 2002 May;131(5):515–20.
- [82] Toniato A, Boschin IM, Piotto A, Pelizzo M, Sartori P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *Am J Surg*. 2008 Aug;196(2):285–8.
- [83] Del Rio L, Castro A, Bernaldez R, Del Palacio A, Giraldez CV, Lecumberri B, et al. Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011 Jul-Aug;62(4):265–273.
- [84] Yano Y, Masaki C, Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Sibuya H, et al. Serum Intact Parathyroid Hormone Level After Total Thyroidectomy or Total Thyroidectomy Plus Lymph Node Dissection for Thyroid Nodules: Report From 296 Surgical Cases. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012 Sep;10(4):594–598.
- [85] Lee DR, Hinson AM, Siegel ER, Steelman SC, Bodenner DL, Stack BC Jr. Comparison of Intraoperative versus Postoperative Parathyroid Hormone Levels to Predict Hypocalcemia Earlier after Total Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Sep;153(3):343–9.
- [86] Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg*. 2007 Dec;205(6):748–54.
- [87] Barczyński M, Cichoń S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg*. 2007 Nov;392(6):693–8.

Bibliografia

- [88] Ezzat WF, Fathey H, Fawaz S, El-Ashri A, Youssef T, Othman HB. Intraoperative parathyroid hormone as an indicator for parathyroid gland preservation in thyroid surgery. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13299.
- [89] Di Fabio F, Casella C, Bugari G, Iacobello C, Salerni B. Identification of patients at low risk for thyroidectomy-related hypocalcemia by intraoperative quick PTH. *World J Surg*. 2006 Aug;30(8):1428–33.
- [90] Mathur A, Nagarajan N, Kahan S, Schneider EB, Zeiger MA. Association of Parathyroid Hormone Level With Postthyroidectomy Hypocalcemia: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2018 Jan;153(1):69–76.
- [91] Pflieger AG, Ahmad N, Draper MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009 Mar;91(2):140–6.
- [92] Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2006 Jun;116(6):906–10.
- [93] Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Oct;127(4):289–93.
- [94] Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2006 Nov;192(5):675–8.
- [95] Wang TS, Cayo AK, Wilson SD, Yen TWF. The value of postoperative parathyroid hormone levels in predicting the need for long-term vitamin D supple-

- mentation after total thyroidectomy. *Ann Surg Oncol*. 2011 Mar;18(3):777–81.
- [96] Pisaniello D, Parmeggiani D, Piatto A, Avenia N, d'Ajello M, Monacelli M, et al. Which therapy to prevent post-thyroidectomy hypocalcemia? *G Chir*. 2005 Oct;26(10):357–361.
- [97] On JSW, Chow BKC, Lee LTO. Evolution of parathyroid hormone receptor family and their ligands in vertebrate. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:28.
- [98] Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1–13.
- [99] Zajac JD, Danks JA. The development of the parathyroid gland: from fish to human. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008 Jul;17(4):353–356.
- [100] Friedman PA, Goodman WG. PTH(1-84)/PTH(7-84): a balance of power. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 May;290(5):F975–84.
- [101] Chiavistelli S, Giustina A, Mazziotti G. Parathyroid hormone pulsatility: physiological and clinical aspects. *Bone Res*. 2015;3:14049.
- [102] Sokoll LJ, Wians FH Jr, Remaley AT. Rapid intraoperative immunoassay of parathyroid hormone and other hormones: a new paradigm for point-of-care testing. *Clin Chem*. 2004 Jul;50(7):1126–35.
- [103] Goodman WG. The evolution of assays for parathyroid hormone. *Semin Dial*. 2005;18(4):296–301.
- [104] Carrasco JMO. HORMONA PARATIROIDEA. FORMAS MOLECULARES Y UTILIDAD DIAGNÓSTICA. *Ed Cont Lab Clín*. 2010;13:33–48.
- [105] Ates F, Koken T, Demir S, Kahraman A, Dogan N. Comparison of three different immunoassay methods for the evaluation of intact parathyroid

Bibliografia

- hormone levels in hemodialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 May;71(3):227–231.
- [106] Donati G, Cianciolo G, Capelli I, Baraldi O, Gambaretto C, Demelas V, et al. Comparison of Two Parathyroid Hormone Assays in Hemodialysis Patients. *Artif Organs*. 2015 Dec;.
- [107] Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg*. 1991 Oct;162(4):299–302.
- [108] Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery*. 1988 Dec;104(6):1121–1127.
- [109] Kao PC, van Heerden JA, Taylor RL. Intraoperative monitoring of parathyroid procedures by a 15-minute parathyroid hormone immunochemiluminometric assay. *Mayo Clin Proc*. 1994 Jun;69(6):532–537.
- [110] Kihara M, Yokomise H, Miyauchi A, Matsusaka K. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy. *Surg Today*. 2000;30(4):333–338.
- [111] CasanovaD NA Hernandez J LLorca J. IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PTHI TRAS LA TIROIDECTOMÍA TOTAL COMO VALOR PREDICTIVO DE LA CLÍNICA HIPOCALCÉMICA POST-OPERATORIA. *Cirg Esp*. 2004;76 (Supl I)(51).
- [112] Casanova D Pardo F Rotellar F Rosell A AJ. IS IT POSSIBLE TO PREDICT POSTOPERATIVE HYPOCALCEMIA BY MEASUREMENT OF INTACT PARHATYROID HORMONE(iPTH) BEFORE AND AFTER TOTAL THYROIDECTOMY?. 2nd Biennial Congress of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), 18-20 May 2006, Kraków, Poland. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2006;391(3):236–299.

- [113] Kim JP, Park JJ, Son HY, Kim RB, Kim HY, Woo SH. Effectiveness of an i-PTH Measurement in Predicting Post Thyroidectomy Hypocalcemia: Prospective Controlled Study. *Yonsei Medical Journal*. 2013 05;54(3):637–642.
- [114] Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, Wilkinson M, Snook K, Sidhu SB, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg*. 2007 Aug;77(8):667–670.
- [115] Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, Takamatsu Y, Ogawa T, Watanaabe S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease for prediction of postoperative tetany. *World J Surg*. 2005 Oct;29(10):1282–7.
- [116] Roh JL, Park CI. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck*. 2006 Nov;28(11):990–7.
- [117] Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhommet C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery*. 2012 Nov;152(5):863–8.
- [118] Kala F, Sarici IS, Ulutas KT, Sevim Y, Dogu A, Sarigoz T, et al. Intact parathormone measurement 1 hour after total thyroidectomy as a predictor of symptomatic hypocalcemia. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18813–18818.
- [119] Reddy AC. Prospective evaluation of intra-operative quick parathyroid hormone assay as an early predictor of post thyroidectomy hypocalcaemia. *International journal of surgery (London, England)*. 10;34:103–108.
- [120] Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. Perioperative Parathyroid Hormone Levels in Thyroid Surgery: Preliminary Report. *Laryngoscope*. 2004;114(4):689–693.

Bibliografia

- [121] Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, et al. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jan;130(1):63–67.
- [122] Galy-Bernadoy C, Lallemand B, Chambon G, Pham HT, Reynaud C, Aloviseti C, et al. Parathyroid Hormone Assays following Total Thyroidectomy: Is There a Predictive Value? *Eur Thyroid J.* 2018 Jan;7(1):34–38.
- [123] Huang SM. Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia? *World J Surg.* 2012 Jul;36(7):1503–8.
- [124] Pisanu A, Saba A, Coghe F, Uccheddu A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Mar;398(3):423–30.
- [125] Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha KS, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery.* 2015 Dec;158(6):1492–9.
- [126] Vescan A, Witterick I, Freeman J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Laryngoscope.* 2005 Dec;115(12):2105–2108.
- [127] McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, Stojadinovic A, Peoples G, Melder PC, et al. The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid.* 2006 Mar;16(3):259–265.
- [128] Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: Efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery.* 2015 Feb;157(2):349–353.

- [129] Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery*. 2006 Dec;140(6):1016–1023.
- [130] Villar del Moral JM, Soria Aledo V, Colina Alonso A, Flores Pastor B, Gutiérrez Rodríguez MT, Ortega Serrano J, et al. Clinical Pathway for Thyroidectomy. *Cir Esp*. 2015 May;93(5):283–99.
- [131] Mazeh H, Khan Q, Schneider DF, Schaefer S, Sippel RS, Chen H. Same-day thyroidectomy program: Eligibility and safety evaluation. *Surgery*. 2012;152(6):1133–1141.
- [132] Raffaelli M, De Crea C, Carrozza C, D’Amato G, Zuppi C, Bellantone R, et al. Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. *World J Surg*. 2012;36(6):1307–1313.
- [133] Torre AYdl, Gómez NL, Abuawad C, Figari MF. Utilizaci3n total. *Cir Cir*. 2020;88(1):56–63.
- [134] Kim WW, Chung SH, Ban EJ, Lee CR, Kang SW, Jeong JJ, et al. Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? *Thyroid*. 2015;25(8):911–918.
- [135] Wang X, Zhu J, Liu F, Gong Y, Li Z. Preoperative vitamin D deficiency and postoperative hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection. *Oncotarget*. 2017 Sep;8(44):78113–78119.
- [136] Lang BHH, Wong KP, Cowling BJ, Fong YK, Chan DKK, Hung GKY. Do low preoperative vitamin D levels reduce the accuracy of quick parathyroid

Bibliografia

- hormone in predicting postthyroidectomy hypocalcemia? *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar;20(3):739–45.
- [137] Cherian AJ, Ponraj S, Gowri S M, Ramakant P, Paul TV, Abraham DT, et al. The role of vitamin D in post-thyroidectomy hypocalcemia: Still an enigma. *Surgery*. 2016 Feb;159(2):532–8.
- [138] Alkhalili E, Ehrhart MD, Ayoubieh H, Burge MR. DOES PRE-OPERATIVE VITAMIN D DEFICIENCY PREDICT POSTOPERATIVE HYPOCALCEMIA AFTER THYROIDECTOMY? *Endocrine Practice*. 2017;23(1):5–9.
- [139] Pradeep PV, Ramalingam K, Jayashree B. Post total thyroidectomy hypocalcemia: A novel multi-factorial scoring system to enable its prediction to facilitate an early discharge. *J Postgrad Med*. 2013 Jan-Mar;59(1):4–8.
- [140] Piedra M, García-Unzueta MT, Berja A, Paule B, Lavín BA, Valero C, et al. "Single nucleotide polymorphisms of the OPG/RANKL system genes in primary hyperparathyroidism and their relationship with bone mineral density". *BMC Med Genet*. 2011 Dec;12:168.
- [141] Vanderlei FAB, Vieira JGH, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Ohe MN, et al. Parathyroid hormone: An early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(3):168–172.
- [142] Flores-Pastor B, Miquel-Perelló J, Del Pozo P, Pérez A, Soria-Aledo V, Aguayo-Albasini JL. [Diagnostic value of intraoperative parathyroid hormone decline in prediction of hypocalcemia after total thyroidectomy]. *Med Clin (Barc)*. 2009 Feb;132(4):136–9.
- [143] Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, Mac Namara E, Young J, Black MJ. Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. *Head Neck*. 2005 Jan;27(1):1–7.

- [144] Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, Young J, MacNamara E, Black MJ. Post-operative Parathyroid Hormone Level as a Predictor of Post-thyroidectomy Hypocalcemia. *J Otolaryngol.* 2003;32(6):362–367.
- [145] Landry CS, Grubbs EG, Hernandez M, Hu MI, Hansen MO, Lee JE, et al. Predictable criteria for selective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. *Arch Surg.* 2012 Apr;147(4):338–44.
- [146] Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg.* 2008 Feb;143(2):132–137.
- [147] Karatzanis AD, Ierodiakonou DP, Fountakis ES, Velegrakis SG, Doulaftsi MV, Prokopakis EP, et al. Postoperative day 1 levels of parathyroid as predictor of occurrence and severity of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Head Neck.* 2018 Feb;.
- [148] Kovacevic B, Ignjatovic M, Cuk V, Zivaljevic V, Paunovi I. Early prediction of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Chir Belg.* 2011;111(5):303–307.
- [149] Sands N, Young J, MacNamara E, Black MJ, Tamilia M, Hier MP, et al. Preoperative parathyroid hormone levels as a predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Apr;144(4):518–21.
- [150] AlQahtani A, Parsyan A, Payne R, Tabah R. Parathyroid hormone levels 1 hour after thyroidectomy: An early predictor of postoperative hypocalcemia. *Can J Surg.* 2014;57(4):237–240.
- [151] Lam A, Kerr PD. Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope.* 2003 Dec;113(12):2196–200.

Bibliografia

- [152] Soon PSH, Magarey CJ, Campbell P, Jalaludin B. Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg.* 2005 Nov;75(11):977–980.
- [153] Graff AT, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *Ear Nose Throat J.* 2010 Sep;89(9):462–465.
- [154] Costanzo M, Marziani A, Condorelli F, Migliore M, Cannizzaro MA. Post-thyroidectomy hypocalcemic syndrome: predictive value of early PTH. Preliminary results. *Ann Ital Chir.* 2010;81(4):301–5.
- [155] White MG, James BC, Nocon C, Nagar S, Kaplan EL, Angelos P, et al. One-hour PTH after thyroidectomy predicts symptomatic hypocalcemia. *J Surg Res.* 2016 Apr;201(2):473–9.
- [156] Al-Dhahri SF, Al-Ghonaim YA, Terkawi AS. Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;39(4):342–348.
- [157] Kim JP, Park JJ, Son HY, Kim RB, Kim HY, Woo SH. Effectiveness of an i-PTH measurement in predicting post thyroidectomy hypocalcemia: Prospective controlled study. *Yonsei Med J.* 2013;54(3):637–642.
- [158] Inversini D, Rausei S, Ferrari CC, Frattini F, Anuwong A, Kim HY, et al. Early intact PTH (iPTH) is an early predictor of postoperative hypocalcemia for a safer and earlier hospital discharge: an analysis on 260 total thyroidectomies. *Gland Surg.* 2016 Oct;5(5):522–528.
- [159] Graciano AJ, Chone CT, Fischer CA. Applicability of immediate, late or serial intact parathyroid hormone measurement following total thyroidectomy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(5):78–82.

- [160] Cmilansky P, Mrozova L. Hypocalcemia - the most common complication after total thyroidectomy. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(3):175–8.
- [161] Cayo AK, Yen TWF, Misustin SM, Wall K, Wilson SD, Evans DB, et al. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study. *Surgery*. 2012 Dec;152(6):1059–1067.
- [162] Mazotas IG, Wang TS. The role and timing of parathyroid hormone determination after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017 Dec;6(Suppl 1):S38–S48.
- [163] Le TN, Kerr PD, Sutherland DE, Lambert P. Validation of 1-hour post-thyroidectomy parathyroid hormone level in predicting hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43(JAN).
- [164] Sahli Z, Najafian A, Kahan S, Schneider EB, Zeiger MA, Mathur A. One-Hour Postoperative Parathyroid Hormone Levels Do Not Reliably Predict Hypocalcemia After Thyroidectomy. *World J Surg*. 2017 Dec;.
- [165] Järhult J, Landerholm K. Outcome of hypocalcaemia after thyroidectomy treated only in symptomatic patients. *Br J Surg*. 2016 May;103(6):676–683.
- [166] Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intra-operative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg*. 2003 Jun;138(6):632–5; discussion 635–6.
- [167] Gupta S, Chaudhary P, Durga CK, Naskar D. Validation of intra-operative parathyroid hormone and its decline as early predictors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective cohort study. *Int J Surg*. 2015 Apr;18:150–153.

Bibliografia

- [168] Miccoli P, Minuto MN, Panicucci E, Cetani F, D'Agostino J, Vignali E, et al. The impact of thyroidectomy on parathyroid glands: a biochemical and clinical profile. *J Endocrinol Invest.* 2007 Sep;30(8):666–71.
- [169] Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res.* 2010 Sep;163(1):69–71.

Índice de figuras

5.1. Distribución gráfica: Grupos A, asintomáticos, B, hipocalcemia sintomática y C, hipocalcemia bioquímica mantenida asintomática.	47
5.2. Diagrama de tratamiento y estancia en los enfermos de la fase 1, tratamiento clásico.	47
5.3. Diagrama de cajas descenso de PTHr e hipocalcemia sintomática Grupos A y B.	52
5.4. Diagrama de cajas, Grupo B y Ca24h.	52
5.5. Diagrama de cajas calcemia mañana día 1, Ca24h. Grupo A vs Grupos B+C	57
5.6. Diagrama de cajas descenso de PTH Grupo A vs Grupo B+C	58
5.7. Curva COR PTHp e hipocalcemia sintomática.	59
5.8. Curva COR PTHrpost en los casos con calcio oral al alta (Grupos B+C) 61	
5.9. Curva COR descenso de PTH y grupo B, sintomáticos.	63
5.10. Curva COR descenso de PTH y casos con Ca oral, Grupo B+C.	64
5.11. Curva COR Ca24h y Grupo AB.	66
5.12. Curva ROC Ca24h en Grupos B+C.	68
5.13. Gráfico de puntos de la relación negativa entre el incremento del descenso de PTHr y el descenso de la calcemia a las 24h.	78

Índice de figuras

5.14. Día inicio calcio oral en pacientes Fase 1 y fase 2. Día 0 es el día de la intervención, día 1 el primer día postoperatorio, día 2 segundo día postoperatorio, día 3 tercer día postoperatorio.	93
---	----

Índice de tablas

5.1. Datos demográficos pacientes fase 1.	45
5.2. Datos diagnósticos, tratamiento, biopsia, calcemia sérica. Calcemia en mg/dl.	46
5.3. Datos demográficos pacientes asintomáticos, grupo A.	48
5.4. Valores grupo pacientes asintomáticos, Grupo A.	49
5.5. Datos demográficos pacientes sintomáticos, grupo B	50
5.6. Tabla de frecuencias bioquímicas grupo sintomáticos, B.	51
5.7. Datos demográficos pacientes asintomáticos con tratamiento con cal- cio, Grupo C	54
5.8. Tabla de frecuencias bioquímicas Grupo C.	55
5.9. Datos demográficos pacientes con calcio al alta, grupo B+C.	56
5.10. Tabla de frecuencias Grupos B+C.	56
5.11. Tiempos fin tratamiento calcio oral.	58
5.12. Cortes de PTHrp, con la S,E, VPP, VPN, falso positivo (FP) y falso negativo (FN) en los pacientes con hipocalcemia sintomática, Grupos A y B.	60
5.13. Cortes de PTHrpost, con la S,E, VPP, VPN, falso positivo (FP) y falso negativo (FN) en pacientes con calcio oral al alta (Grupo B+C)	62
5.14. Puntos de corte de descenso de PTH y su respectiva S, E, VPP y VPN en pacientes sintomáticos, Grupos A y B.	64

Índice de tablas

5.15. Puntos de corte descenso PTH y su respectiva S, E, VPP y VPN en Grupo B+C en relación con tratamiento con calcio oral.	65
5.16. Calcemias de todos los grupos a las 24h posttiroidectomía.	66
5.17. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes hipocalcémicos sintomáticos.	67
5.18. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes con tratamiento oral sustitutivo.	67
5.19. Calcemias 24h en los falsos negativos de los puntos de corte de descenso de PTH en casos sintomáticos.	69
5.20. Variable PTHrpost 15pg/ml + descensos de PTH en relación con la hipocalcemia sintomática; Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes del Grupo B.	70
5.21. Variable PTHp15 + descensos de PTH en relación con todos los pacientes con calcio oral al alta, Grupos ABC, sensibilidad, especificidad, VPP ,VPN, falsos positivos y falsos negativos.	70
5.22. PTHp15 + Ca24h<7,4 mg/dl en relación a la hipocalcemia sintomática.	71
5.23. PTHrpost 15 + Ca 24h 7,4 mg/dl en relación a todos los pacientes con tratamiento con calcio, Grupo BC.	71
5.24. Descenso de PTH y calcemia a las 24h igual o menor a 7,4mg/dl. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes con tratamiento con calcio, Grupos A,B y C.	72
5.25. Descenso PTH y Ca24h. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de calcemias en pacientes hipocalcémicos sintomáticos.	73
5.26. Estancias hospitalarias por grupos.	74
5.27. Calcemias y PTHi de la primera y segunda revisión en consulta de los pacientes de la fase 1. Calcemias en mg/dl y PTHi en pg/ml.	74
5.28. Comparativa datos de sexo entre Grupos A, B y C	75

5.29.Comparativa datos de edad entre Grupos A, B y C.	75
5.30.Regresión logística tratamientos y riesgo de hipocalcemia, Grupos A y B.	76
5.31.Hipertiroidismo en Grupos A y B.	76
5.32.Hipertiroidismo en total pacientes con tratamiento con calcio, Grupos A,B y C.	76
5.33.PTHrpost medias entre grupo asintomático (Grupo A) y sintomático (GrupoB).	77
5.34.Tabla relación descenso de PTHr entre Grupo A y Grupo B.	77
5.35.Relación estadística Ca24h e hipocalcemia sintomática	78
5.36.Relación Ca24h y tratados con calcio.	78
5.37.Calcemias postoperatorias Grupos A y C	79
5.38.Tabla contingencia descenso PTH 60 % + calcemia a las 24h igual o inferior a 7,4 mg/dl. Grupos A y B	79
5.39.Datos grupo control, hemitiroidectomías.	80
5.40.Datos bioquímicos hemitiroidectomías y diferencia estadística entre las calcemias basal y a las 24h, y PTHr, pre - posttiroidectomía.	81
5.41.Comparativa datos demográficos Grupo control y Grupos ABC.Abreviaturas, m, mujeres, ;h, hombres, t, valor t de Student.	81
5.42.Comparativa hemitiroidectomías con Grupo B. Abreviaturas: m, mu- jeres, ;h, hombres.	82
5.43.Comparativa hemitiroidectomía con Grupo B+C. Abreviaturas m, mu- jeres, ;h, hombres.	82
5.44.Comparativa PTH perioperatoria grupo control y Grupo ABC.	83
5.45.Comparativa PTH perioperatoria grupo control y Grupo B.	83
5.46.Comparativa PTH perioperatoria grupo control y Grupo B+C.	83
5.47.Comparativa Descenso PTHr Grupos ABC y Hemitiroidectomías. . . .	83

Índice de tablas

5.48.Comparativa Descenso PTH Grupo B y Hemitiroidectomías.	83
5.49.Comparativa Descenso PTHr Grupo B+C y Hemitiroidectomía	84
5.50.Comparativa calcemia a las 24h y hemitiroidectomías.	84
5.51.Comparativa calcemia 24h en Grupo B y control.	84
5.52.Comparativa calcemia 24h en Grupos BC y control.	84
5.53.Datos demográficos protocolo.	86
5.54.Datos demográficos pacientes en protocolo.	87
5.55.Datos bioquímicos postoperatorios grupo protocolo.	87
5.56.Calcemias y PTH en revisiones posttiroidectomía.	87
5.57.Fin tratamiento calcio en grupo protocolo.	88
5.58.Tiempo finalización tratamiento sustitutivo con calcio oral y calcitriol.	88
5.59.Casos con hipocalcemia tras alta.	89
5.60.Comparativa grupos Fase 1 (Grupo ABC) de estudio, y Fase 2, protocolo.	90
5.61.Comparativa bioquímica grupos Fase 1 y Fase 2.	91
5.62.Comparativa bioquímica grupos B (sintomáticos) y B+C (tratamiento con calcio) y grupo protocolo.	92
5.63.Tabla de costes de estancia pacientes fase 1	94
5.64.Gasto por ingreso de Grupo A, B y C vs Grupo protocolo.	94

6.0. Tabla de artículos con PTH como parámetro de estudio y su relación con la hipocalcemia. «Año», se refiere al año de la publicación; «Tipo de PTH» se refiere a si su obtención es rápida o standard; «Tiempo» se refiere al momento en que la determinación es más sensible y específica o se toma como referencia para decidir sobre el tratamiento; «Variable referencia» se refiere a la PTH y/o calcemia empleadas para predecir o analizar la relación con la hipocalcemia, el punto de corte usado; «S/E» se refiere a la mayor sensibilidad y especificidad de las pruebas bioquímicas en ese momento de extracción; «Hipocalcemia» se refiere a la definición de la misma , entre paréntesis el porcentaje de casos con ella, bioquímica y/o sintomática (Sx), «Ca oral», calcio oral, punto de corte para empezar tratamiento sustitutivo. PTH en pg/ml o ng/ml, calcemia en mg/dl o mmol/l	98
6.1. Falsos negativos (FN) reflejados en otros tantos artículos . Entre paréntesis, en la columna de falsos negativos (FN) el valor de la PTH absoluta. S/E, sensibilidad y especificidad respectivamente.VPN, valor predictivo negativo.	122